

Aus der Medizinischen Tierklinik
der Veterinärmedizinischen Fakultät
der Universität Leipzig

**Stoffwechseluntersuchungen bei klinisch gesunden Kühen unter besonderer
Berücksichtigung der wasser- und fettlöslichen Antioxidantien.**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Jörn Gieseler
aus Hollenstedt

Leipzig, 2011

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Arwid Dauschies

Betreuer: apl. Prof. Dr. Manfred Füll

Gutachter: 1. apl. Prof. Dr. Manfred Füll

Medizinische Tierklinik

Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig

2. Prof. Dr. Annette Zeyner

Institut für Nutztierwissenschaften und Technologie.

Argrar- und Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Rostock.

Tag der Verteidigung: 19.4.2011

Für Caren, Louise und Moritz.

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Literaturübersicht	3
2.1 Wasser- und fettlösliche Antioxidantien bei Kühen	3
2.1.1 Oxidativer Stress.....	3
2.1.2 Radikale.....	4
2.1.2.1 Mechanismus der Radikalentstehung.....	6
2.1.2.2 Durch Radikale verursachte Schäden.....	7
2.1.3 Antioxidatives System.....	9
2.1.4 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW).....	11
2.1.5 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL).....	16
2.1.6 Weitere Komponenten des antioxidativen Systems.....	18
2.1.7 Aussagekräftige Parameter zur Ermittlung des antioxidativen Status im Zuge der Stoffwechselkontrolle bei Milchkühen.....	20
2.1.8 Messung des antioxidativen Status.....	33
2.1.9 Durch Antioxidantienmangel bzw. vermehrter Radikalbildung verursachte Krankheiten bei Milchkühen.....	36
3 Tiere, Material und Methoden.....	41
3.1 Untersuchungsbetrieb und Tiere	41
3.2 Versuchsanordnung	41
3.3 Fütterung.....	42
3.4 Untersuchungen und Probenentnahmen.....	44
3.4.1 Klinische Untersuchung.....	44
3.4.2 Blutparameter.....	45
3.4.2.1 Probenentnahme.....	45
3.4.2.2 Probenaufbereitung und Untersuchung.....	45
3.4.2.3 Glutathionperoxidase (GPX).....	45
3.4.2.4 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW).....	46
3.4.2.5 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL).....	46
3.4.2.6 Hämatologische- und klinisch chemische Parameter.....	46
3.5 Biostatistische Auswertung.....	49
Ergebnisse.....	50
4.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchung.....	50
4.2 Ergebnisse der Rationsberechnung.....	50
4.3 Ergebnisse der labordiagnostischen Blutuntersuchung.....	50

4.4 Referenzbereiche (Konfidenzgrenzen) der Parameter ACW, GPX und ACL.....	51
4.5 Ergebnisse von Gruppe 1 (Verlauf einer Laktationsperiode von 4-5Wo.Ap bis 8-12 Wo. pp).....	51
4.5.1 Klinische Untersuchung.....	52
4.5.1.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW).....	53
4.5.1.2 Glutathionperoxidase (GPX).....	54
4.5.1.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL).....	55
4.5.1.4 Harnstoff (Hst).....	56
4.5.1.5 Bilirubin (Bili).....	57
4.5.1.6 Aspartat Amino Transferase (AST).....	58
4.5.1.7 Cholesterol (Chol).....	59
4.5.1.8 β -Hydroxybutyrat (BHB).....	60
4.5.1.9 Albumin (Alb).....	61
4.5.1.10 Creatinkinase (CK).....	62
4.5.1.11 Anorganisches Phosphat (Pi).....	63
4.5.1.12 Chlorid (Cl).....	64
4.6 Ergebnisse von Gruppe 2 (Jahresverlauf).....	64
4.6.1 Stall- und Außentemperaturen im Jahresverlauf.....	64
4.6.2 Klinisch-chemische Parameter.....	64
4.6.2.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW).....	65
4.6.2.2 Glutathionperoxidase (GPX).....	66
4.6.2.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL).....	67
4.6.2.4 Harnstoff (Hst).....	68
4.6.2.5 Bilirubin (Bili).....	69
4.6.2.6 Aspartat Amino Transferase (AST).....	70
4.6.2.7 Cholesterol (Chol).....	71
4.6.2.8 β -Hydroxybutyrat (BHB).....	72
4.6.2.9 Albumin (Alb).....	73
4.6.2.10 Creatinkinase (CK).....	74
4.6.2.11 Anorganisches Phosphat (Pi).....	75
4.6.2.12 Chlorid (Cl).....	76
5 Diskussion.....	77
5.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchung	77
5.2 Ergebnisse der Rationsberechnung	77

5.3 Ergebnisse der labordiagnostischen Blutuntersuchung	77
5.4 Ergebnisse von Gruppe I (peripartal von 4-5 Wo. ap bis 8-12 Wo. pp.).....	77
5.4.1 Klinisch-chemische und hämatologische Parameter.....	77
5.4.1.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW).....	77
5.4.1.2 Glutathionperoxidase (GPX).....	78
5.4.1.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL).....	79
5.4.1.4 Harnstoff (Hst).....	81
5.4.1.5 Bilirubin (Bili).....	81
5.4.1.6 Aspartataminotransferase (AST).....	82
5.4.1.7 Cholesterol.....	83
5.4.1.8 β -Hydroxybutyrat (BHB).....	83
5.4.1.9 Albumin (Alb).....	84
5.4.1.10 Creatinkinase (CK).....	85
5.4.1.11 Anorganisches Phosphat (Pi).....	86
5.4.1.12 Chlorid (Cl).....	85
5.5 Ergebnisse von Gruppe II (Blutparameter im Jahresverlauf).....	86
5.5.1 Stall- und Außentemperaturen im Jahresverlauf.....	86
5.5.2 Klinisch- chemische Parameter.....	87
5.5.2.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW).....	87
5.5.2.2 Glutathionperoxidase (GPX).....	87
5.5.2.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL).....	88
5.5.2.4 Harnstoff (Hst).....	89
5.5.2.5 Bilirubin (Bili).....	89
5.5.2.6 Aspartat Amino Transferase (AST).....	90
5.5.2.7 Cholesterol (Chol).....	90
5.5.2.8 β -Hydroxybutyrat (BHB).....	91
5.5.2.9 Albumin (Alb).....	92
5.5.2.10 Creatinkinase (CK).....	92
5.5.2.11 Anorganisches Phosphat (Pi).....	92
5.5.2.12 Chlorid (Cl).....	93
6 Zusammenfassung.....	94
7 Summary.....	96
8 Literaturverzeichnis.....	98

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACL	Antioxidant capacity of lipid-soluble components
ACW	Antioxidant capacity of water-soluble components
Alb	Albumin
anorg.	anorganische
ap	ante partum
AST	Aspartat Amino Transferase
BHB	β -Hydroxybutyrat
bzw.	beziehungsweise
Bilirubin	Gesamtbilirubin
Ca	Calcium
Cd	Cadmium
CK	Creatinkinase
Cl	Chlorid
Cu	Kupfer
Cu ²⁺	zweiwertiges Kupferion
CuZn-SOD	Superoxiddismutase mit Kupfer und Zink als Zentralatome
Da	Dalton
DGKC	Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie
DSB	Deutsche Schwarzbunte
Ec-SOD	Extrazelluläre SOD
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
EL	Erythrozytenlysate
etc.	et cetera
Fe	Eisen
Fe ²⁺	zweiwertiges Eisenion
Fe ³⁺	dreiwertiges Eisenion
Fe-SOD	eisenhaltige SOD
FFS	freie Fettsäuren
ggr.	geringgradig
GGT	Glutamyltransferase
GPX	Glutathionperoxidase
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
Hb	Hämoglobin

HCO ₃ ⁻	Bikarbonat
H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
H ⁺	Wasserstoffion
HDL	High Density Lipoproteine
HF	Holstein-Friesian
hgr.	hochgradig
Hkt	Hämatokrit
IL	Interleukin
K	Kalium
kDa	kiloDalton
LDH	Laktatdehydrogenase
LDL	Low Density Lipoprotein
LMV	Labmagenverlagerung
LPS	Lipopolysaccharid
Lymphe	Euterlymphe
Mg	Magnesium
Mn	Mangan
Mn-SOD	Superoxiddismutase mit Mangan als Zentralatom
Na	Natrium
NEL	Nettoenergie-Laktation
NO	Stickstoffmonoxid
NO ⁻	Stickoxid-Radikal
NSBA	Netto-Säure-Basen-Ausscheidung
nXP	nutzbares Rohprotein
o.b.B.	ohne besonderen Befund
O ₂	molekularer Sauerstoff
1O ₂	Singuletsauerstoff
O ₂ ⁻	Superoxidanion-Radikal
OH ⁻	Hydroxidation
OH	Hydroxylradikal
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
pO ₂	Sauerstoffpartialdruck
pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
P ₂₅	1.Quartil
P ₇₅	3.Quartil

PGF2a	Prostaglandin F2a
Pi	anorganisches Phosphat
pp	post partum
r	Korrelationskoeffizient
Ret. sec.	Retentio secundinarium
RNB	ruminale Stickstoffbilanz
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
s	Standardabweichung
S	Serum
Se	Selen
Serum	Blutserum
SB	Hybridrasse (Schwarzbuntes Milchrind gekreuzt mit Holstein Friesian)
SH	Schwefelwasserstoff
SOD	Superoxid-Dismutase
SP	Signifikanzprüfung
Tab	Tabelle
TEAC	Trolox equivalent antioxidative capacity
TNFa	Tumornekrosefaktor alpha
TP	Gesamteiweiß, Totalprotein
TM	Trockenmasse
Trolox	6-Hydroxy-2,5,7,8-Tetramethylchroman-2-Carbonsäure
U	Units
u.a.	und andere
v.a.	vor allem
V	Vollblut
Wo pp	Wochen post partum
x	Mittelwert (arithmetisches Mittel)
—	Median
XF	Rohfaser
XP	Rohprotein
XS	Stärke
XZ	Zucker
z.B.	zum Beispiel
zit. n.	zitiert nach
Zn	Zink

1. Einleitung

Zuchtziel heutiger Milchrindrassen stellt neben einer stabilen Gesundheit eine hohe Milchleistung dar. Durch züchterische Selektion und intensive Fütterung werden immer höhere Milchleistungen erreicht (WILKEN 2003). Dabei sind Milchmengen von 10000 Liter Jahresleistung einer Kuh keine Seltenheit.

Negativer Begleiteffekt dieses Leistungszieles ist die geringere Nutzungsdauer. Verursacht wird dies u.a. durch den damit verbundenen vermehrten Sauerstoffumsatz, bei dem auch die Gefahr der Entstehung reaktiver Sauerstoffspezies steigt (KOLB und SEEHAWER 2000). Dies bedingt einen erhöhten Verbrauch antioxidativer Substanzen, die die gebildeten Sauerstoffradikale in harmlose Verbindungen umwandeln. In ihrer reaktiven Form sind die Radikale imstande, Gewebe zu schädigen, die Leistung der Organe herabzusetzen und zu Entzündungen zu führen. Als Beispiel für eine erhöhte Anforderung an die Energieversorgung und auch an ein leistungsfähiges antioxidatives System stellt der Übergang von der Trächtigkeit zur Laktation dar. In dieser Situation nimmt bei Rindern mit hoher Leistung der O₂-Verbrauch durch Stresszustände um das Doppelte zu, wodurch auch proportional die Bildung reaktionsfähiger O₂-Moleküle (Superoxidanionradikale, Peroxidmoleküle und Hydroxylradikale) steigt. Wenn dann die Produktion freier Radikale die antioxidative Kapazität des Körpers überschreitet, entsteht oxidativer Stress. Dieser fördert wiederum die Entwicklung von Erkrankungen, wie z.B. einer Retentio secundinarum, die Ausbildung von Mastitiden und Fortpflanzungsstörungen (KOLB und SEEHAWER 2000).

Zur Beseitigung dieser Imbalancen im Gleichgewicht zwischen Pro- und Antioxidantien stehen dem gesunden Organismus zum einen endogene Antioxidantien (z.B. Glutathionperoxidase, Katalase und Superoxid-Dismutase) und zum anderen exogene antioxidativ wirkende Substanzen (z.B. Ascorbinsäure, Vitamin E, β -Carotin) zur Verfügung (WINNEFELD 1996). Gerade die Antioxidantien stellen hierbei ein empfindliches Glied im Gleichgewicht des Antioxidativen Status dar.

Die Frage nach tiergesundheitlichen Konsequenzen stellt sich dabei immer dringlicher. Kühe mit hoher Milchleistung z.B. haben in der Früh-laktation zwangsläufig ein Energiedefizit. Es kommt beispielsweise zum Abbau von Depotfett. Dies kann in extremen Fällen durch Leberbelastung zu Einschränkungen der Endotoxinneutralisation führen. Durch Fetteinlagerungen in der Leber kann zusätzlich die Endotoxinclearance beeinträchtigt werden (FÜRLI et al. 1998, DRACKLEY 2002). Hiervon sind vor allem überkonditionierte Kühe in der Früh-laktation betroffen (KASTNER 2002). Potentielle Fütterungsbelastungen und Fettstoffwechsel-Endotoxin-Interaktionen führen zu einer Akkumulation von freiem Endotoxin im Blut und können Folgereaktionen auslösen und induzieren u.a. die Bildung von NO \cdot und anderen Sauerstoffradikalen.

Die Untersuchungen von Antioxidantien beim Rind sind relativ wenig behandelt worden in den letzten Jahren.

Hauptprobleme bei der Untersuchung bezüglich des physiologischen Status als Voraussetzung für die Kontrollmöglichkeiten sind die Problematik der Referenzwerte und die Messmöglichkeiten.

Die quantitative Messung des Vitaminbedarfs tragender Kühe z.B. ist nach WEISS (1998) grundsätzlich schwierig. Die Daten basieren auf Erkenntnissen, die über 20 und teilweise über 50 Jahre alt sind. Hauptparameter bei diesen Messungen waren die Körperabwehr, die Milchproduktion, das Reproduktionsvermögen und die Vitaminkonzentrationen in Blut und Geweben.

Die Möglichkeiten der Messung des Antioxidativen Status insgesamt sind, wenn überhaupt, nur teilweise und manchmal auch nur indirekt möglich. Als Beispiel beschrieben SIDDON und MILLS bereits 1981, dass man durch die Messung der GPX-Aktivität u.a. differentialdiagnostisch subklinische Se- und Vitamin E-Defizite bei Wiederkäuern feststellen kann. Dies bestätigt CONTRERAS (2005), der eine verminderte Aktivität der GPX bei Selenmangel feststellte.

Problematiken bei der Messung ergeben sich laut SATTLER (2001) auch aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften und Lokalisationen der Antioxidantien und der damit verbundenen eingeschränkten Nachweisbarkeit.

Daher war das Ziel der vorliegenden Arbeit die Bearbeitung folgender Fragestellungen:

1. Sind die wasserlöslichen und fettlöslichen Antioxidantien in Form der ACW und ACL als Parameter für eine Stoffwechseluntersuchung bei Milchrindern im Laktationsverlauf und im Jahresverlauf einsetzbar ?
2. Welcher physiologische Status als Voraussetzungen für eine Kontrollmöglichkeit des Antioxidativen Status bei Milchrindern muss dabei vorliegen?
3. Ableitung von Referenzwerten aus den Untersuchungen.

2. Literaturübersicht

2.1 Wasser- und fettlöslichen Antioxidantien bei Kühen.

Bedeutung und Grundsätze der Stoffwechselkontrolle.

Die Gesundheit und Leistung von Milchkühen, vor allem von Hochleistungstieren, sind an einem ausgeglichenen, stabilen Stoffwechsel gebunden. Mit gezielten Untersuchungen, z.B. Blutuntersuchungen, kann kontrolliert werden, ob der Stoffwechsel physiologisch oder durch Imbalancen belastet oder gar gestört ist (FÜRL 2002).

Grundlagen der Stoffwechseldiagnostik und –überwachung.

Stoffwechseluntersuchungen dienen der Prophylaxe durch Screening einer Herde oder selektive Kontrolle von Risikogruppen. Weiter können sie als Diagnose- und Prognosestellung, zur Therapieüberwachung sowie der Kontrolle von Nachsorgemaßnahmen (Metaphylaxe) eingesetzt werden (FÜRL 2002). Eine Einteilung erfolgt nach der Indikation, z.B. bei Problembeständen, periodische Kontrollen oder bei besonderen Gefahren, beispielsweise bei Futterumstellung. Weitere wichtige Kriterien für die Stoffwechseluntersuchung sind die Wahl sinnvoller Zeitpunkte, die Auswahl geeigneter Tiere, aussagefähiger Körpersubstrate sowie die Auswahl informativer Stoffwechselparameter. In der Veterinärmedizin wurden in den letzten Jahren die Untersuchungen des antioxidativen Status bei Tieren, u.a. auch bei Rindern, verstärkt durchgeführt. Als Beispiel schrieben MILLER et al. (1993) über den antioxidativen Status bei Kühen im Zeitraum um die Kalbung. SCHOLZ et al. (1981) berichteten über die Verteilung der Glutathionperoxidase in den Geweben bei Kälbern. Untersucht wurde weiterhin der Selenstatus von Rindern anhand der Glutathionperoxidase von GRÜNDER und AUER (1995). Des Weiteren schrieben FÜRL et al. (2002) u.a. über den antioxidativen Status bei gesunden Kühen mit unterschiedlicher Milchleistung im peripartalen Zeitraum.

2.1.1 Oxidativer Stress

Oxidativer Stress in einem biologischen System stellt nach SIES und STAHL (1995) eine Bewegung zu Gunsten der Prooxidantien in einem Gleichgewicht zwischen Pro- und Antioxidantien dar. Dieses befindet sich unter aeroben Verhältnissen im Idealfall in einem Zustand einer „steady state“ Phase.

In biologischen Organismen existiert dabei ein sehr fein geregeltes Gleichgewicht zwischen diesen prooxidativ wirkenden Substanzen und dem antioxidativen System. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht, z.B. durch Erkrankungen, Traumen oder Stress zu Gunsten der Prooxidantien, so spricht man vom oxidativen Stress (SIES und STAHL 1995, WINNEFELD et al. 1995, WINNEFELD 1996, POMPELLA 1997, WOODFORT und WHITEHEAD 1998). Verursacht wird dieser Zustand dabei durch eine vermehrte Bildung von Radikalen und/oder einen Mangel an antioxidativen Substanzen (MILLER et al. 1993, SATTLER 2001).

Ursache für oxidativen Stress können zahlreiche Erkrankungen sein, aber auch eine einseitige, nicht optimale Ernährung (WINNEFELD et al. 1995). Ein dadurch entstehender Mangel an natürlich vorkommenden protektiven Substanzen oder die exzessive Vermehrung von reaktiven Sauerstoffspezies können zu oxidativem Stress führen (MILLER et al. 1993).

Am Beispiel des Rindes kann gerade in einer so sensiblen Zeit, wie dem peripartalen Zeitraum, dieses Ungleichgewicht zwischen Bildung und Eliminierung von Radikalen so zu Problemen bei tragenden Tieren führen.

Die Frage, ob oxidativer Stress die Ursache einer Erkrankung oder nur ein Nebeneffekt ist, bleibt in vielen Fällen noch offen (MILLER et al. 1993, WINNEFELD et al. 1995, WINNEFELD 1996, POMPELLA 1997).

Die wichtigsten Radikale, die bei der Entstehung von oxidativem Stress eine entscheidende Rolle spielen, bzw. deren Entstehungsweise, werden im Folgenden erläutert.

2.1.2 Radikale

Bereits MICHAELIS postulierte 1945, dass bei Anaerobiern hochreaktive Sauerstoffspezies auftreten. Diese Radikale sind in der Lage, biologisch wichtige Moleküle, wie Proteine, Lipide und DNA zu oxidieren (MAXWELL 1995). Der Terminus „reaktive Sauerstoffspezies“ beschreibt spezielle freie Radikale mit einem Sauerstoffzentrum. Seit 1946 weiß man, dass z.B. Sauerstoffradikale bzw. reaktive Sauerstoffspezies in allen Organismen auftreten, die Sauerstoff verstoffwechseln (MILLER et al. 1993, WINNEFELD 1997).

Chemisch betrachtet sind Radikale Moleküle oder Atome, die einzelne oder mehrere unpaare Elektronen aufweisen (HALLIWELL 1987, MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, GRACE 1994, MOORE et al. 1995, OHLENSCHLÄGER 1995, WINNEFELD 1996). Sie sind in der Lage, unabhängig zu existieren. Ihre Fähigkeit, einzelne oder mehrere unpaare Elektronen zu binden, führt wiederum zu einer energetischen Instabilität der betroffenen Reaktionspartner. Solche Spezies

sind deshalb hoch reaktiv und haben nur eine kurze Lebensdauer (OHLENSCHLÄGER 1995, MAXWELL 1995, WINNEFELD 1996, SATTLER 2001).

Stabilität hingegen können diese Substanzen nur erhalten, indem sie Elektronen aus Molekülen in ihrer direkten Umgebung herauslösen, d.h. diese Moleküle zu oxidieren, um somit selbst zu einem Elektronenpaar zu gelangen und damit stabil zu werden. Die von ihnen oxidierten Moleküle sind nach der Reaktion selbst in einen instabilen Zustand gelangt und versuchen teilweise, durch Oxidation anderer Moleküle wiederum Stabilität zu erhalten. Dies kann dann zu einer Kettenreaktion führen (MAXWELL 1995).

Dabei spielen Radikale eine wichtige pathophysiologische Rolle im gesunden Organismus. Im normalen Säugetierorganismus sind diese reaktionsfreudigen Stoffwechselintermediate im Zuge der Infektabwehr und bei Entzündungen für die Eliminierung von eingedrungenen Mikroorganismen (MÜLLER PEDDINGHAUS 1987, HALLIWELL 1987, WINNEFELD 1996) zuständig. Des Weiteren sorgen sie für die Beseitigung der im Zuge des Stoffwechsels entstandenen Zelltrümmer und für den Abbau bereits abgestorbenen körpereigenen Zellmaterials (WINNEFELD 1996, EHRENTSCH-FÖRSTER 1997, WOODFORD und WHITEHEAD 1998). Weiterhin werden sie zur Biosynthese der Prostaglandine benötigt, wirken bei der Entgiftung von Xenobiotika und spielen eine regulierende Rolle bei Genexpression und Zellproliferation (POMPELLA 1997).

Speziell die reaktiven Sauerstoffspezies sind Produkte, die in normalen physiologischen Prozessen des Organismus entstehen. Das Superoxidanionradikal und Wasserstoffperoxid z. B. werden u.a. physiologischerweise von phagozytierenden Zellen gebildet, um Bakterien zu eliminieren (MILLER et al. 1993, OHLENSCHLÄGER 1995). Außerdem spielen Radikale beim Auf- und Umbau von Mediatoren und Botenstoffen eine wichtige Rolle (EHRENTSCH-FÖRSTER 1997). Sie können zum einen endogen durch physiologische metabolische Prozesse in den Mitochondrien oder auch in Peroxysomen gebildet werden oder auch exogen durch Einwirkung bestimmter Noxen, wie UV-Licht, Ultraschall, Pilzgifte usw. (MILLER et al. 1993, WINNEFELD 1997).

Die für den Körper physiologische Radikalentstehung geht vornehmlich in Endothelzellen, polymorphkernigen Leukozyten, Monozyten sowie Makrophagen vor sich (WINNEFELD 1997). Ein Ungleichgewicht zwischen der Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies und deren Entsorgung kann zu einer ungewollten oxidativen Kettenreaktion führen (MILLER et al. 1993).

Radikale können u.a. Lipidperoxidation bei Körperzellen verursachen, indem sie mit den ungesättigten Fettsäuren der Zellmembranen reagieren und diese oxidieren. Des Weiteren sind freie Radikale in der Lage, Proteine zu fragmentieren. Somit können Vorgänge, wie z.B. die oxidative Phosphorylierung, nicht stattfinden. Zudem ist auch die DNA Angriffsziel dieser Radikale. Als

Folgen können dann u.a. Mutationen, Krebs oder Zelltod auftreten (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, MILLER et al. 1993, MAXWELL 1995).

2.1.2.1 Mechanismen der Radikalentstehung

Radikale entstehen u.a. durch inkomplette Reduktion von Sauerstoff (MCCORD 1987). Die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien gilt als Hauptquelle für die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies im gesunden Organismus (ESPOSITO et al. 2000).

Die grundsätzliche Entstehungsweise nach OHLENSCHLÄGER (1995):

Peroxyl- und Hydroxylradikale werden in der Haber-Weiß-Reaktion mit Hilfe von Eisen erzeugt. Während in der so genannten Fenton-Reaktion Hydroxyl- oder Ferrylverbindungen mit positivem, vierwertigem Eisen gebildet werden (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, MILLER et al. 1993, MAXWELL 1995, OHLENSCHLÄGER 1995, WINNEFELD 1996, PARK et al. 1999).

Weitere Radikalbildungssysteme nach WINNEFELD et al. (1995) sind u.a. die NADPH-Oxidaserreaktion, bei der das Peroxylradikal entsteht, das Xanthin-Xanthinoxidase-System aus welchem das Wasserstoffperoxidradikal freigesetzt wird, das Monoaminoxidasesystem sowie das Cytochrom P450-abhängige Monooxinasystem, welche beide das Wasserstoffperoxid freisetzen.

Überblick über die Möglichkeiten der Bildung von Superoxid-Anion-Radikalen nach OHLENSCHLÄGER (1995):

1. Autoxidationsreaktionen: durch Chinone, Flavine, Eisenkomplexe, Melanin, Thiole
2. Enzymatische Reaktionen in den Körperzellen: Cytochrom P-450, Peroxidase und Xanthin-Oxidase
3. Zelluläre Quellen: Atmungskette in den Mitochondrien, phagozytierende Zellen, wie z.B. Leukozyten und Makrophagen (Plasmamembran)
4. Umweltfaktoren sog. exogene Noxen: UV-Licht, Ultraschall, Röntgen, Halogene usw.

Auflistung der wichtigsten Sauerstoffradikale und ihre Entstehung nach SATTLER(2001):

Superoxidanionradikal

Es entsteht aus der Reaktion eines Elektrons mit dem Pi-Orbital des molekularen Sauerstoffs (OHLENSCHLÄGER 1995). Geringe Mengen werden ständig in den Mitochondrien gebildet. Bei der Atmungskette entsteht das Superoxidanion-Radikal durch Abspalten von Elektronen aus der Elektronentransportkette (MAXWELL 1995, EHRENTSCH- FÖRSTER und SCHELLER 1997). Als wichtigste Quelle für die Bildung des Superoxidanion-Radikal bei Ischämie und Reperfusion

fungiert das Xanthin-Xanthinoxidase-System (McCORD 1987, MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, WEBER u. BRUCH 1992, GRACE 1994, MAXWELL 1995, MOORE et al. 1995, WINNEFELD 1996), bei der auch Wasserstoffperoxid freigesetzt wird. Eine weitere wichtige Quelle für das Superoxidanion-Radikal ist die NADPH-Oxidase in der Plasmamembran der neutrophilen Granulozyten. Diese werden durch Entzündungsreaktionen (MAXWELL 1995) oder reaktive Sauerstoffspezies (McCORD 1987, GRACE 1994, MOORE 1997) in den Endothelzellen aktiviert. Das Superoxidanionradikal ist nicht sehr reaktiv, stellt jedoch die Hauptquelle für die Bildung weiterer Radikale dar (HALLIWELL 1987, EHRENTSCH-FÖRSTER 1997).

Hydroxylradikal

Es ist das reaktivste und kurzlebigste in biologischen Systemen vorkommende Radikal (HALLIWELL 1987, MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, OHLENSCHLÄGER 1995, WINNEFELD 1997). Das Hydroxylradikal besitzt die höchste Toxizität aufgrund seiner extremen Reaktivität. Es wird durch die Fentonsche Reaktion und/oder durch die Haber-Weiss-Reaktion gebildet. Ein wirksamer biologischer Schutz existiert nicht. Lediglich die Reaktionsbedingungen, die zur Bildung von Hydroxylradikalen führen, können beeinflusst werden (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987).

Wasserstoffperoxid, Singuletsauerstoff und Ozon

Sie sind selbst keine Radikale, führen jedoch zur Radikalbildung (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, OHLENSCHLÄGER 1995, WOODFORD und WHITEHEAD 1998).

Weiter von Bedeutung sind auch das **Hydroperoxylradikal**, die **unterchlorige Säure** sowie **Alkoxyl-** und **Kohlenwasserstoffradikale** (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987) und **Y-Tocopheryl-**, **Ascorbyl-** und **Kohlenwasserstoffradikale**. Diese hochreaktiven Verbindungen können mit allen Makromolekülen biologischer Systeme, z.B. Nukleinsäuren, Proteine, Lipide usw., Reaktionen eingehen (WINNEFELD 1997).

2.1.2.2 Durch Radikale verursachte Schäden

Unter physiologischen Bedingungen besteht ein Gleichgewicht zwischen den produzierten und den von Antioxidantien abgefangenen Radikalen (DANDEKAR et al. 2002). Das Gleichgewicht kann zum Beispiel durch Temperaturänderungen in Richtung erhöhter Radikalproduktion verschoben werden (NEILD et al. 2005).

Bei einer Reihe von Erkrankungen beobachtet man eine Verschiebung der Radikalhomöostase zugunsten der Bildung von Radikalen bzw. reaktiven Sauerstoffspezies (WINNEFELD 1996). Der

toxische Effekt von Sauerstoff z.B. beruht auf der Bildung von Radikalen. Die Radikale wiederum sind in der Lage, jedes biologisch vorkommende Molekül zu oxidieren. Die oxidierten Moleküle wirken selbst als Radikale, indem sie Elektronen von weiteren Molekülen abspalten. Die dabei entstehende Kettenreaktion erhält sich selbst aufrecht (WEBER und BRUCH 1992, MILLER et al. 1993).

Beispiele von Schadwirkungen durch Radikale auf die im biologischen Organismus vorkommenden Stoffgruppen nach GRACE (1994), MAXWELL (1995), WINNEFELD (1996) und EHRENTREICH-FÖRSTER (1997):

Die von Radikalen verursachten Strangbrüche, Mutationen etc. bei Nukleinsäuren können u.a. zu einer Karzinogenese führen. Des Weiteren verursachen Radikale Vernetzungen von Proteinen sowie eine erhöhte Aktivität von Proteasen und Collagenasen.

Bei der Lipidperoxidation von Membranphospholipiden, verursacht durch Radikale, kommt es zur Bildung u.a. von toxischen Aldehyden. Die Zersetzung der Hyaluronsäure (extrazellulär) tritt auf bei der Reaktion von Radikalen mit Kohlenhydraten.

Durch Endothelzellschäden wird u.a. durch die Freisetzung von Stickstoffoxid, Endothelin und Thromboxan eine Vasokonstriktion verursacht (GRACE 1994).

Die erhöhte Epithelpermeabilität bei Reperfusionsschäden, z.B. im Intestinaltrakt, ermöglicht den Übertritt von Bakterien aus dem Darmlumen und führt somit zur Endotoxämie mit nachfolgender disseminierter intravasaler Gerinnung und Verbrauchskoagulopathie (MOORE et al. 1995). Die Kapillarpermeabilität wird somit erhöht und es bilden sich Ödeme, Hämorrhagien und Nekrosen (MOORE 1997). Die aktivierten neutrophilen Granulozyten setzen neben reaktiven Sauerstoffspezies auch Proteasen, wie Elastase und Lactoferrin, frei (MOORE et al. 1995). Dadurch werden u.a. Enzymfunktionen gestört und der Muskeltonus vermindert sich (MILLER et al. 1993).

Reaktive Sauerstoffspezies führen zur Aktivierung von Akut-Phase-Proteinen. Die Akut-Phase-Reaktion geht wiederum mit einer verstärkten Bildung von Radikalen und Stickstoffoxid einher und führt damit zu weiteren Schäden am Organismus (FÜRLI et al. 2000).

GRACE (1994) schreibt, dass es durch den Abtransport toxischer Stoffe aus einem Ischämiegebiet nach der Reperfusion zu schwerwiegenden Stoffwechselproblemen kommen kann, wie metabolische Azidose, Hyperkaliämie, Myoglobinurie und Niereninsuffizienz, die ihrerseits wieder eine Hyperkaliämie hervorruft.

Aufgrund ihrer vielfältigen Bildungs- und Wirkungsmöglichkeiten wird den Radikalen zu dem eine Bedeutung bei den folgenden Erkrankungen beigemessen: Arteriosklerose, rheumatoide Arthritis, Infertilität, neurologische Erkrankungen, Parkinsonsche Krankheit, septischer und Endotoxinschock, Diabetes, grauer Star, Aids, terminale Niereninsuffizienz, alkoholbedingte

Myopathien sowie Myopathien bei Frühgeborenen und bei starker physischer Belastung (MAO et al. 1993, MAXWELL 1995, WOODFORD und WHITEHEAD 1998).

In Bezug auf die Rinderpraxis schrieben MILLER et al. (1993), dass reaktive Sauerstoffspezies einen Wechsel in der Steroidsynthese verursachen können durch peroxidative Inaktivierung von steroidgenen Enzymen. Durch oxidativem Stress kann damit die Synthese von Steroidhormonen vermindert, und somit eine Trächtigkeit verhindert werden. Verursacht durch einen relativen Mangel an Antioxidantien, z.B. Vitamin E und /oder Se, kann es zu einer verminderten Kontraktilität des Uterus und zu einem verminderten Transport von Spermien zu den Ovarien des Muttertieres führen. Dies hätte dann Konsequenzen für die Fertilität des betroffenen Tieres.

Am Beispiel tragender Rinder kann eine unvollständige Eliminierung von reaktiven Sauerstoffspezies zu oxidativen Stress mit sowohl direkten als auch indirekten Folgen führen. Direkter Schaden wäre dann die Zerstörung von Lipiden und Makromolekülen. Indirekt würden reaktive Sauerstoffspezies die zellulären Membranen und deren Komponenten dahingehend beeinflussen, dass die metabolischen Wege verändert oder verhindert wären. Diese sowohl physiologischen als auch pathologischen Konsequenzen werden unter Punkt 2.1.9 beschrieben.

2.1.3 Antioxidatives System

Antioxidantien können als Substanzen definiert werden, welche in geringen Dosen die Schäden durch Oxidation signifikant vermindern. Diese physiologisch im Körper vorkommenden Stoffe können eingeteilt werden in intra- oder extrazellulär vorkommende Substanzen (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987) sowie in wasser- bzw. lipidlösliche Substanzen (MAXWELL 1995, WOODFORD und WHITEHEAD 1998, KANKOFER 2001). Dabei setzen die Antioxidantien an den verschiedensten Stellen der radikalischen Kettenreaktion an (SATTLER 2001).

Für den Erhalt des prooxidativen/antioxidativen Gleichgewichtes sorgt ein Schutzsystem aus körpereigenen Enzymen, wie z.B. der Superoxiddismutase, der Glutathion-Peroxidase, der Katalase, chelatisierenden Proteinen zum Abfangen von Metallkatalysatoren und nicht enzymatische Antioxidantien, zu denen als Wichtigste die Vitamine C, E, β -Carotin und Carotinoide zählen (EHRENTEICH-FÖRSTER 1997, KLECZKOWSKI et al. 2004).

MAXWELL (1995) schreibt, dass im Falle eines Ungleichgewichtes zwischen Prooxidantien und der antioxidativen Abwehr des Körpers, es möglich sein sollte, den durch Oxidation entstandenen Schaden durch die gezielte Gabe von antioxidativ wirkenden Substanzen zu vermindern oder ihm vorzubeugen.

Die Unterteilung der Antioxidantien kann nach unterschiedlichen Gesichtspunkten erfolgen:

MILLER et al. (1993) unterteilen die Verteidigungsmechanismen des Körpers gegen reaktive Sauerstoffspezies in präventiv wirkende oder kettenunterbrechende Komponenten. In der Kategorie der präventiv wirkenden Antioxidantien befinden sich metallbindende Makromoleküle und antioxidative Enzyme. Metallkatalysatoren, welche die Reaktionen der reaktiven Sauerstoffspezies im Cytoplasma katalysieren, werden beseitigt durch Transferrin, Coeruloplasmin und Albumin. Zelluläre Antioxidantien wie z.B. die Superoxid-Dismutase (SOD), die Glutathionperoxidase (GPX) sowie die Katalase beseitigen Sauerstoffanionradikale und Wasserstoffperoxid, bevor diese mit ihren Partnern in der Fentonreaktion reagieren. Kettenunterbrechende Antioxidantien reagieren nach einem Einsetzen einer Kettenreaktion. Zu dieser Klasse gehören die fettlöslichen Vitamin E, Ubichinon und β -Carotine sowie die wasserlöslichen Ascorbate, Glutathione und Urate.

WINNEFELD (1996) berichtet über Imbalancen des Prooxidantien-Antioxidantien-Gleichgewichtes durch endogene Scavengersysteme, die aber auch durch exogene, antioxidativ wirkende Substanzen kompensiert werden können.

Endogene Scavengersysteme sind u.a. die Glutathionperoxidase, die Katalase sowie die Superoxid-Dismutase. Harnsäure, Bilirubin, Ubichinon und NADPH zählen zu den Radikal-Scavengersubstanzen. Weiter sind metallbindende Proteine, wie Albumin, Transferrin, Ferritin, Myoglobin und Coeruloplasmin endogene Scavengersubstanzen, die sich in gewissen Grenzen dem Ausmaß einer oxidativen Belastung anpassen können.

Exogene Antioxidantien sind die Vitamine C und E, das Provitamin β -Carotin sowie eine Reihe von Flavonoiden. Des Weiteren zählen auch zu den exogenen Antioxidantien eine Reihe von Medikamenten, wie z.B. Dimethylsulfoxid, Dimethylharnstoff sowie weitere Vitamine u.a. Folsäure, Riboflavin, Niacin usw..

Die Einteilung der Antioxidantien nach GRACE (1994) erfolgt in vier Gruppen:

- Enzymatische-/nicht enzymatische Radikalfänger
- Radikalbildung vermindernde Substanzen
- Hemmer der neutrophilen Aktivierung
- Chelatbildner für Metallionen

MAXWELL (1995) unterscheidet zwischen natürlich im Körper vorkommenden und synthetischen Antioxidantien.

MILLER et al. (1993) schreiben, dass man im Falle der kettenbrechenden Antioxidantien eine Aufteilung in wasserlösliche und lipidlösliche Antioxidantien durchführen kann. Zu den wasserlöslichen Formen zählen vor allem die Ascorbinsäure, die Urikase und die Glutathionperoxidase, während die lipidlöslichen Antioxidantien vor allem durch Vitamin E, Ubiquinol und β -Carotine vertreten werden.

2.1.4 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW)

Glutathionperoxidase (GPX)

Die Glutathionperoxidase wurde bereits 1957 von MILLS beschrieben. Es handelt sich dabei um ein Molekül mit einer Masse von 84000 Dalton bestehend aus vier Untereinheiten von je 21000 Dalton. Der Selen-Gehalt liegt bei 4 g/Mol (FLOHE et al. 1973).

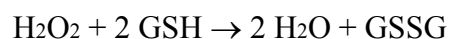
Das selenabhängige Glutathion/Glutathionperoxidase-System wirkt intrazellulär, indem es toxisches Wasserstoffperoxid und organische Peroxide durch Reduktion des Glutathions (GSH) abbaut (WINNEFELD et al. 1995, MAXWELL 1995).

Es handelt sich hierbei um eine selenhaltige- und abhängige Oxidoreduktase, die Wasserstoffperoxid mittels der Oxidation von reduziertem Glutathion zu Wasser und GSSG entgiftet (PAGLIA und VALENTINE 1967, DE MOFFARTS et al. 2005, DÜBELER 2006).

Das Glutathion (GSH) und die GPX regulieren dabei zahlreiche Zellfunktionen. Das GSH-GPX-System kann als genereller, intrazellulärer Schutz vor Membranschädigungen durch Lipidperoxidation angesehen werden (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987).

In Zusammenarbeit mit anderen Enzymen sichert es die Interaktion zwischen der Superoxid-Dismutase (SOD) und Wasserstoffperoxid sowie Metallionen, um die Bildung des destruktiven Hydroxylmoleküls zu verhindern. Die GPX regeneriert Ascorbat von Dehydroascorbat (MAXWELL 1995).

Die GPX wie auch ihre Isoenzyme haben die Aufgabe, Wasserstoffperoxid folgendermaßen abzubauen (PAGLIA und VALENTINE 1967, FLOHE et al. 1973, ALLEN et al. 1975, MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, KOLB und GRÜN 1995, FLOHE 1997, TAKESHITA et al. 2000, NAEGELI und ALTHAUS 2004):



Für organische Hydroperoxide gilt die Formel analog:



Der Mechanismus ist eine typische Zwischenstoffkatalyse, d.h. das Enzym selbst reagiert mit seinen Substraten, verändert sich also während des katalytischen Zyklus (FLOHE 1992).

Dabei wird der Selenocysteinrest der GPX durch H_2O_2 oxidiert. Bei der Reaktion mit GSH wird Selenodisulfid gebildet. Nach der Spaltung der Selenodisulfidbrücke durch ein zweites GSH-Molekül ist die GPX wiederhergestellt, wobei das GSH zu GSSG oxidiert wurde (SCHOLZ 1988, FLOHE 1997).

Die reduktive Regeneration von GSH erfolgt durch NADPH, das seine Redoxäquivalente aus einem Seitenweg des Zuckerstoffwechsels bezieht (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, MAXWELL 1995).

Das katalytische Zentrum von GPX besteht dabei aus Selen. Durch die Glutathionreduktase wird das oxidierte Glutathion unter Verbrauch von NADPH wieder reaktiviert. (DROGE 2002, ICHIKAWA 1994, VALKO 2007)

VENARDOS et al. (2005) konnten in ihren Untersuchungen nachweisen, dass die GPX-Aktivität abhängig von der Expression der mRNA ist. Diese wiederum kann durch eine Supplementierung mit Selen gesteigert werden.

Von der GPX ist bis heute die Existenz von 5 identifizierten Isoenzymen bekannt (FLOHE 1997, TAKESHITA et al. 2000, SATTLER 2001, NAEGELI und ALTHAUS 2004):

I. Selenabhängige GPX Isoenzyme:

a) Zytosolische GPX (cGPX)

Die cGPX ist das bedeutendste Isoenzym der GPX. Sie befindet sich im Zytosol und in den Mitochondrien von Zellen, die GSH enthalten. Die cGPX besitzt eine sehr hohe Aktivität und ist spezifisch für das GSH.

b) Gastrointestinale GPX (giGPX)

Die giGPX kommt nur im Gastrointestinaltrakt vor und dient dort zum Schutz gegen die Aufnahme von Radikalen aus dem Darmtrakt (WINGLER und BRIGELIUS-FLOHE 1999). Für sie gilt im Prinzip das Gleiche wie für die cGPX.

c) Extrazelluläre Plasma-GPX (pGPX)

Die pGPX wirkt durch Abfangen von H_2O_2 und primären Lipoxigenaseprodukten Entzündungen entgegen. Das System funktioniert jedoch nur bei geringer Gewebeirritation und ist bei stärkeren Reizen schnell erschöpft. Die pGPX kommt vor allem in den Nieren vor und hat eine geringe Spezifität für GSH.

d) Phospholipid-Hydroperoxid-GPX (PHGPX)

Die PHGPX kommt ebenfalls in den meisten Geweben vor. Sie besitzt keine GSH-Spezifität. Ihre Leistung besteht darin, dass sie Hydroperoxidgruppen sogar aus komplexen Lipiden und Cholesterinhydroperoxiden in Biomembranen reduzieren kann.

II. Selenunabhängige GPX Isoenzyme:

SCHOLZ et al. (1981) stellten fest, dass in Leber, Lunge, Niere, Nebenniere und Hoden von Rindern eine selenunabhängige GPX vorkommt. TAKESHITA et al. (2000) beschrieb ebenfalls eine selenunabhängige GPX in den Nebenhoden von Mäusen.

SIDDONS und MILLS (1981) fanden heraus, dass die GPX-Aktivität im Serum von Kälbern signifikant niedriger war, wenn die Tiere Futter mit geringem Se-Gehalt bekommen haben. Es gibt eine signifikante Korrelation zwischen GPX-Aktivität und Selengehalt im Blut (COUNOTTE und HARTMANN 1989, CONTRERAS 2005).

CARSOL et al. (1997) schreiben, dass es vor allem einen engen Zusammenhang mit der Aktivität der GPX und der Anwesenheit von anorganischem Selen im Blut von Rindern gibt. Für organisches Selen gilt dies nicht.

Die Selenabhängigkeit der GPX wird als Indikator für den Selenstatus eingesetzt (ALLEN et al. 1975, GRÜNDER und AUER 1995, SCHOLZ 1995, FLOHE 1997). Bei bedarfsgerechter Selenversorgung allerdings tritt eine gewisse Plateaubildung ein und die Aktivität des Enzyms steigt nicht weiter an (KÖHLER et al. 1994, WOLF et al. 1998). Bei einer Messung bei 27°C wurde eine GPX-Aktivität in den Erythrozyten bei Färsen von 14,0 bis 36,2 U/mg Hb angegeben (HOFFMAN et al. 1978).

Die GPX trägt mit der Katalase wesentlich zum Selbstschutz der Zellen vor entstehendem H_2O_2 bei. Ein chronischer experimenteller Selenmangel reduziert die GPX-Aktivität wesentlich (MÜLLER PEDDINGHAUS 1987).

Eine verminderte Aktivität der GPX bedeutet zudem entweder eine Inaktivierung oder Zerstörung des Enzyms, beispielsweise durch unterchlorige Säure (TABATABAIE und FLOYD 1994, TAKESHITA et al. 2000). Weitere Ursachen können reaktive Sauerstoffspezies sein (FUJII und TANIGUCHI 1999) oder eine verminderte Synthese von Selen bzw. ein verminderter Selengehalt im Enzym (VAIDOVICH et al. 1993, KOLB 1995).

NAEGELI und ALTHAUS (2004) schreiben, dass die antioxidative Kapazität der Zelle nur aufrechterhalten werden kann, wenn das Verhältnis von GSH zu GSSG möglichst hoch gehalten wird. Dies wird durch die NADPH-abhängige Glutathionreduktase sichergestellt. Zum Glutathionsystem gehören ferner Enzyme, welche die GSH-Konjugate entsorgen helfen. Dies geschieht in einer mehrstufigen Reaktion, an deren Ende die Mercaptursäure als Ausscheidungsprodukt steht.

Ein GPX-Mangel wird u.a. von Wachstumsdepressionen (TAKESHITA et al. 2000) oder vermehrter Inzidenz der Retentio secundinarium bei Kühen (THOMSON et al. 1976, HOFFMANN et al. 1978) sowie von Fruchtbarkeitsstörungen begleitet. In Verbindung mit Selenmangel sind Muskeldystrophie, Degeneration von Erythrozyten, Leber- und Muskelzellen sowie eine Schädigung des Immunsystems und der Schilddrüsenfunktion (SCHOLZ 1995) festzustellen.

Erhöhte Aktivität der GPX kann als Adaptation an oxydativen Stress gewertet werden und spricht für verstärkte Abwehrmöglichkeiten des antioxidativen Systems (VAIDOVICH et al. 1993, WALSH et al. 1993, MAULIK et al. 1995, BOR et al. 1999).

ABD ELLAH et al. (2004) hingegen schreiben, dass es bei einer fettigen Degeneration der Leber zu einem signifikanten Abfall der Aktivität der GPX kommt.

Bislang wurden verschiedene unterschiedlich empfindliche Testverfahren zum Nachweis der Aktivität der GPX angewandt. Laut Hersteller des Testsatzes Ransel R[®] der Firma Randox

sprechen GPX-Aktivitäten von über 130 U/mg Hämoglobin für einen adäquaten Selenstatus beim Rind. Die Selenkonzentration im Blut beträgt dabei 110 µg/l (WOLF et al. 1998). In Milchkuhherden wurde 1996 eine durchschnittliche GPX-Aktivität von 120 U/ml PCV ermittelt (WOLF 1998), was einer GPX-Aktivität von etwa 400 U/mg Hb entspricht. Umgekehrt lässt sich durch die Messung der GPX-Aktivität der Selenstatus von Rindern ermitteln (EHRET et al. 1989). In den Untersuchungen von GIESELER (2006) an Kühen mit linksseitiger LMV konnte ein tendenziell linearer Verlauf der GPX-Aktivität bis 24 Stunden post operationem nachgewiesen werden. DINGES (2004) untersuchte die Enzymaktivität bei Kühen mit links- und rechtsseitiger LMV und stellte einen Vergleich zwischen peripherem und abomasalem Blut auf. Eine aktuelle Studie von DÜBELER (2006) zeigte, dass kranke Kühe eine signifikant niedrigere GPX-Aktivität aufwiesen als gesunde Kühe. Bei den kranken Tieren fiel allerdings auf, dass die GPX-Aktivität nachweislich abhängig von der Selenkonzentration war. Je höher die Selenkonzentration war, desto höher lag die gemessene GPX-Aktivität. Zwischen der Aktivität der GPX und dem weiblichen Endokrinium bestehen ebenfalls Beziehungen. Während des normalen Zyklus besteht ein linearer Zusammenhang zwischen GPX-Aktivität und Estradiolkonzentration ($p < 0,0001$) (HA und SMITH 2003). Im Zuge der Gravidität kommt es mit zunehmender Insulinresistenz zum Anstieg der GPX-Aktivität ab dem zweiten Trimester (CHEN et al. 2003), ab diesem Zeitraum kommt es auch zum Anstieg der Östrogenkonzentration (HOFFMANN und SCHULER 2002). SZCZUBIAL et al. (2004) beobachteten in Verlaufskontrollen an trächtigen Kühen ab der zweiten Woche ante partum ein Abfall der GPX-Aktivität bis zum siebten Tag ante partum und einen darauffolgenden Anstieg. Untersuchungen bei Kühen mit Labmagenverlagerung ergaben GPX-Aktivitäten von 385 ± 103 U/mg Hämoglobin (Hb) (SATTLER 2001). Weitere Arbeiten zur Quantifizierung der Enzymaktivitäten bei Kühen mit LDA ergaben ähnliche oder höhere Werte (DINGES 2004, GIESELER 2006, HASSLER 2006).

Ascorbinsäure/Vitamin C

Die Ascorbinsäure zählt zu den wichtigsten wasserlöslichen Antioxidantien. Sie steht in der vordersten Linie der Radikalabwehr im Blutplasma (MILLER 1993, MAXWELL 1995, KANKHOFFER 2001). Sie wird bei vielen Tieren in der Leber bzw. in den Nieren synthetisiert und im Dünndarm resorbiert. Für ihre Synthese ist eine ausreichende Menge an Vitamin A und E notwendig. Der Verbrauch von Ascorbinsäure ist u.a. von den Klimaverhältnissen bzw. von besonderen Belastungen, wie Infektionen oder Parasitenbefall, abhängig (KOLB 1989).

Die biochemische Funktion der Ascorbinsäure liegt in der Rolle als Kofaktor bei verschiedenen Hydroxylierungsreaktion u.a. bei der Synthese von Kortikosteron und Kortisol (KOLB 1989).

Vitamin C verhindert die Lipidperoxidation und regeneriert Tocopherol in Lipoproteinen und Membranen (MILLER 1993, MAXWELL 1995). Vitamin C fördert die Funktion von Leukozyten und erhöht die Phagozytose. Es erhöht die Migration neutrophiler Granulozyten, den oxidativen Metabolismus und die antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität. Durch Zugabe von Vitamin C wird die Antikörperreaktion auf Antigene erhöht. Ascorbinsäure spielt eine wichtige Rolle im Immunsystem als Scavenger freier Radikale (TYLER und CUMMINS 2003). Des Weiteren sorgt Vitamin C in Kooperation mit Vitamin E für eine höhere Lymphozytenproliferation und für eine höhere Aktivität der Neutrophilen Granulozyten (EICHER-PRUIETT 1992).

Anhaltender Mangel von Vitamin C führt zu einer Hemmung der Synthese von Kollagenen und von Glucocorticosteroiden. Die Bildung von Interzellulärsubstanz ist gestört, es treten gehäuft Blutungen im Kapillarbereich auf. Bei Mangel an Ascorbinsäure ist die Reaktionsfähigkeit der T-Lymphozyten gegenüber Mitogenen herabgesetzt; die Leistungsfähigkeit der Makrophagen bei der Phagozytose nimmt ab (KOLB 1989).

In Bezug auf den Wiederkäuer stellt sich das Problem, dass freie Ascorbinsäure schnell und in großen Mengen im Rumen zerstört wird. Deshalb ist beim Zufüttern eine stabilere Form des Vitamins nötig, damit es in den Dünndarm gelangen und dort vom Organismus aufgenommen werden kann (TYLER und CUMMINS 2003).

KIM et al. (2004) fanden heraus, dass Ascorbinsäure den Zelltod von Ovarialgewebe im Falle einer Ischämie um Stunden hinaus zögern kann. Durch den Einsatz von Vitamin B1 und Vitamin C konnten signifikante Erhöhungen der SOD-Aktivitäten und ACW - Konzentrationen und eine damit einhergehende Verbesserung des antioxidativen Status der Kühe im postoperativen Zeitraum erzielt werden (WILMS 2008).

Im Eisenstoffwechsel hat Vitamin C eine Reihe von Wirkungen. So kann es gebundenes Eisen aus Geweben mobilisieren und kann beim Überschuss von freiem Eisen im Blut dieses in Protoporphyrin einbauen (TARNG et al. 2001), über diesen Weg entzieht Vitamin C den Reaktionen zur Bildung von ROS die notwendigen freien Eisenionen. Ischämie und Reperfusion sind assoziiert mit der Abnahme der Ascorbinsäure im Serum (NAGEL et al. 1997). KANKOFER (2001) untersuchte den Vitamin C-Gehalt der bovinen Plazenta. Er fand im maternalen Teil signifikant höhere Konzentrationen als im fetalen Anteil. Bei Tieren, welche eine Retentio secundinarum entwickelten, lagen die Werte signifikant niedriger als bei Tieren mit normaler Nachgeburtsphase.

Bei Sportpferden konnte durch eine Vitamin C-Zufütterung die ACW signifikant gesteigert werden (DE MOFFARTS et al. 2005). Bei der Beurteilung des antioxidativen Systems beim Rind ist zu beachten, dass die Schwankungsbreite der ACW-Konzentrationen wahrscheinlich auf Grund

des Vermögens zur Vitamin C-Synthese nicht so groß ist wie beim Menschen. Bei Betrachtung des ACW-Status bei gesunden Kühen im peripartalen Zeitraum fällt auf, dass die ACW nach der Kalbung trotz einsetzender Laktation einen stetigen Anstieg zeigt (SATTLER et al. 2003, DÜBELER 2006). SATTLER et al. (2003) erklärten dies mit einer Umstellung auf hochenergetisches Futter post partum und einer vermehrten Aufnahme exogener Antioxidantien. Bei stärkerer Belastung des antioxidativen Systems wird ein Abfall der ACW erwartet (DÜBELER 2006). Bei Kühen mit LDA konnten signifikant niedrigere ACW-Konzentrationen (49,0 $\mu\text{mol/l}$) als bei den gesunden Kontrolltieren (172,0 $\mu\text{mol/l}$) nachgewiesen werden, was auf einen gesteigerten Bedarf an Antioxidantien im Zuge der Erkrankung hinweist (HASSLER 2006).

Urikase/Uratoxidase

Die meisten Säugetiere können im Purinmetabolismus durch die Urikase, Harnsäure in wasserlösliches Allantoin oxidieren. Ausnahme bilden hierbei die Primaten (KOLB 1989, MAXWELL 1995). Hauptsyntheseorte sind dabei die Leber und Nieren. Die Urikase kommt neben anderen Enzymen (Peroxidase, Katalase, Xanthinoxidase) in den Peroxisomen der Hepatozyten vor (KOLB 1989).

Sie fungiert zudem noch als Scavenger und kettenunterbrechendes Antioxidants (MAXWELL 1995).

2.1.5 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL)

Tocopherol/Vitamin E.

Vitamin E ist der gebräuchliche Ausdruck für die Gruppe der fettlöslichen Tocopherole und Tocotrienole. Als eine der wichtigsten fettlöslichen Antioxidantien schützt Vitamin E gegen die Synthese und Akkumulation von Lipidperoxiden in Geweben und reduziert damit die Freisetzung von Eisen durch Gewebszerfall. Vitamin E ist hoch konzentriert in Geweben, welche Steroidhormone produzieren. Dort schützt es die hochsensible steroidogene Aktivität von Cytochrom P-450 gegen Lipidperoxidation der Lipoproteine biologischer Membranen (MILLER 1993, MAXWELL 1995, RAM 2004).

Tocopherol beendet peroxidative Ketten, indem es direkt mit einer Vielzahl von organischen Peroxidmolekülen reagiert. Nach der Reaktion liegt Vitamin E in oxidierten Form vor. Jedoch kann es durch Vitamin C regeneriert werden, welches auch direkt als Antioxidants wirkt. Falls Vitamin E nicht in ausreichender Menge zur Verfügung steht, kann die Glutathion-S-transferase des Glutathions mit den Peroxidradikalen reagieren (MILLER et al. 1993).

HIGUSHI und NAGAHATA (2000) fanden heraus, dass neben Vitamin A auch Vitamin E die Superoxidproduktion von Neutrophilen Granulozyten erhöht und deren interzelluläre Signalgebung steigert.

Die allgemeine zytoprotektive Wirkung von Vitamin E liegt u.a. in seiner Fähigkeit Lactatdehydrogenase-Verluste zu vermindern (MULLER 2003).

Für die Rinderpraxis bedeutet dies, dass das Zufüttern von Vitamin E und Selen bei Rindern zu einer Verminderung von Nachgeburtsverhaltungen und zu einer Verbesserung der Reproduktionsrate führt (MILLER et al. 1993).

DE MOFFARTS et al. (2005) stellten eine signifikant positive Korrelation zwischen ACL und Vitamin E fest, welches Pferden oral Appliziert wurde. DÜBELER (2006) untersuchte die ACL-Konzentrationen u.a. bei gesunden Kühen und kam zu dem Ergebnis, dass die ACL-Konzentrationen 4 Wochen post partum signifikant höher waren als 2 Wochenpost partum. Dies begründet er damit, dass kurz vor der Kalbung vor allem die fettlöslichen Vitamine für das Kolostrum bereitgestellt werden. Bei kranken Kühen (z.B. mit einer LMV oder Mastitis) lagen die ACL-Konzentrationen tendenziell unter den gemessenen Konzentrationen der gesunden Probanden. BOUWSTRA, NIELEN und VAN WERVEN (2009) fanden heraus, dass die alpha Tocopherolkonzentration höher in einer mit Vitamin E zugefütterten Rindergruppe war. Gleichzeitig war die Lipidperoxidation, so die Autoren, vermindert.

β-Carotin

β-Carotin ist die fettlösliche Vorstufe des Retinols (MAXWELL 1995). Es wirkt als Radikalfänger. Die Licht- und Oxidationsschutzwirkung wird einerseits durch die Absorption von sichtbarem und ultraviolettem Licht durch die Carotinoide bedingt, wodurch die Bildung aggressiver Verbindungen verhindert wird. Andererseits können die durch die o.g. Reaktion entstandenen Verbindungen durch Carotinoide inaktiviert werden. Die Funktion ist synergistisch mit dem Tocopherol (MAXWELL 1995). Die Interaktion zwischen Vitamin E und β-Carotin beruht vor allem auf der Tatsache, dass beide an unterschiedlichen Stellen der Membranen ihre Wirkung entfalten. Vitamin E wirkt vor allem an der Oberfläche und β-Carotin im Inneren der Zelle (CONRADS 2003). Carotin und Carotinoide können effektiv Singulett-Sauerstoff abbauen und schützen damit Membranen vor Fettoxidation (MAXWELL 1995, SIES und STAHL 1995).

Vitamin A

Vitamin A wird u.a. für das Wachstum, die Embryonalentwicklung, die Immunabwehr und die Tumoresistenz benötigt (CONRADS 2003).

In den Zielzellen wird Vitamin A im Zytoplasma an zelluläre Transportproteine gebunden und durch ein Enzymsystem in Retinsäure umgewandelt. Diese sorgt im Zellkern für die vermehrte Transkription bestimmter Gene und somit für eine vermehrte Produktion von Proteinen und Aktivatoren des Immunsystems. Bei Vitamin A-Mangel kommt es zu einer Einschränkung der Leistungsfähigkeit der Makrophagen und zu einer verminderten Produktion von T- und B-Lymphozyten und damit zu einer verminderten Bildung von Antikörpern (KOLB 1995).

Ubiquinol-10/Coenzym Q/Ubichinon

Ubiquinol befindet sich aufgrund seines lipophilen Characters in der Lipidphase der Mitochondrien (MAXWELL 1995). Es dient als Hilfssubstrat in der Atmungskette und bildet dort einen sogenannten Wasserstoffpool. Ubiquinol ist das einzig bekannte fettlösliche Antioxidans, welches durch die Tierzelle selber produziert wird.

In Bezug auf seine Wirkungsweise gehen die Meinungen auseinander:

MORDENTE et al. (1994) und FORSMARK et al. (1991) berichten, dass Ubiquinol in der Lage ist, direkt als Antioxidans Lipidmembranen vor Peroxidation zu schützen, ohne die Anwesenheit von Vitamin E. Gleichzeitig wirkt es auch antioxidativ, indem es andere Enzyme vor Oxidation schützt und Tocopherol regeneriert.

MAXWELL (1995), LASS und SOHAL (1998) hingegen schreiben, dass Ubiquinol nur die Regeneration des Tocopherols unterstützt. Es fungiert also indirekt als Antioxidans während Tocopherol direkt als Scavenger agiert.

2.1.6 Weitere Komponenten des antioxidativen Systems

Superoxiddismutase (SOD)

Ein weiteres Antioxidans ist die Superoxiddismutase. Sie wirkt in Zusammenarbeit mit den o.g. Enzymen protektiv gegen Radikale (WEBER und BRUCH 1992, MAO et al. 1993).

Die SOD ist ein Enzym, welches Superoxidradikale durch Dismutation für den Körper unschädlich macht (MAXWELL 1995). Dabei wird das Superoxid-Anion-Radikal, in den verschiedenen Kompartimenten lebender Systeme, dismutiert (OHLENSCHLÄGER 1995).

Die zweite von der SOD katalysierte Reaktion ist die Umwandlung von NO^- in NO (LIOCHEV und FRIDOVICH 2001).

Es gibt mehrere in ihrer Wirksamkeit unterschiedliche Dismutasen:

Bei Eukaryoten kommt die Kupfer-Zink-SOD im Zytosol vor. Die Mangan-SOD befindet sich in den Mitochondrien und besitzt ein Manganmolekül im aktiven Zentrum. Eine extrazelluläre Form der SOD existiert im Blutplasma mit einer sehr kurzen Halbwertszeit. Sie ist vor allem an

Lipoproteine gebunden (WEBER und BRUCH 1992, OHLENSCHLÄGER 1995, MONDOLA et al. 2000, SATTLER 2001).

Die mangan-, kupfer- und zinkabhängigen Superoxiddismutasen wirken antioxidativ durch die Entgiftung von Peroxylradikalen und Wasserstoffsuperoxid (WINNEFELD et al. 1995).

Der SOD werden auch folgende Eigenschaften zu geschrieben. Eine antiphlogistische Wirkung (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, WEBER und BRUCH 1992, XIONG 1997) sowie der Schutz gegen Sauerstofftoxizität in der Lunge (TSAN 1993).

Im Folgenden werden weitere Antioxidantien aufgeteilt in enzymatische und nicht enzymatische Radikalfänger, sowie Chelatbildner und Inhibitoren von Radikalbildungen nach SATTLER (2001):

Radikalfänger (Scavenger) enzymatisch:

- Katalase

Dieses eisen- und hämhaltige Protein findet sich intrazellulär ausschließlich in Peroxisomen. Eine wesentliche, eigenständige antiphlogistische Wirkung kommt der Katalase nicht zu. Lediglich in der Kombination mit der SOD und der GPX zeigt sie unter verschiedenen Versuchsbedingungen eine entzündungshemmende Wirkung (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987). Die Katalase baut Wasserstoffsuperoxid zu Sauerstoff ab (WINNEFELD et al. 1995, MAXWELL 1995)

- Coeruloplasmin

Das kupfertragende Coeruloplasmin ist ein von der Leber gebildetes Akut-Phase-Protein und tritt somit bei Entzündungsprozessen vermehrt auf. Coeruloplasmin vermittelt extrazellulären Schutz vor reaktiven Sauerstoffspezies und Lipidperoxidation (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, MAXWELL 1995). Coeruloplasmin gehört zu den endogenen Scavengersystemen, die sich in bestimmten Grenzen dem Ausmaß der oxidativen Belastung anpassen können (WINNEFELD et al. 1995).

Radikalfänger nicht enzymatisch:

Zu den nicht enzymatischen Radikalfängern zählen die Ascorbinsäure, Tocopherol und die Carotinoide. Sie sind unter Punkt 2.1.5 aufgeführt.

- Mannitol, Stickstoffoxid

Mannitol und Stickstoff dienen als Scavenger von Hydroxylradikalen.

- Chelatbildner

Chelatbildner senken die Konzentration von freien Metallionen (SATTLER 2001).

- Transferrin

Dieses Eisen tragende Protein kontrolliert, neben seiner Transportfunktion, die Verfügbarkeit freien Eisens und zeigt dem entsprechend einen unterschiedlichen Eisensättigungsgrad (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, MAXWELL 1995)

- Laktoferrin

Laktoferrin wird aus den spezifischen lysosomalen Granula von neutrophilen Granulozyten freigesetzt (MÜLLER PEDDINGHAUS 1987) und ist der Hauptträger von Eisen in der Milch. In dieser Funktion kontrolliert es die Konzentration dieser freien Metallionen (MAXWELL 1995).

FIDANCI et al. (1998) schreiben, dass die Konzentrationen des Laktoferrins in den Milch- und Serumproben erkrankter Rinder teilweise signifikant erhöht ist.

- Albumin

Bindet ebenfalls Kupfer (MAXWELL 1995) und wird durch Phagozyten in der Lunge gebildet (PARK et al. 1999).

2.1.7 Auswahl aussagekräftiger Parameter zur Ermittlung des antioxidativen Status im Zuge der Stoffwechselkontrolle bei Milchkühen.

Die zu den prooxidativen Substanzen gehörende Gruppe der Radikale bzw. die zu dem antioxidativen Systemen gehörenden Enzyme, welche in der Lage sind die Oxidation eines Substrates signifikant zu vermindern, befinden sich in einem sensiblen Gleichgewicht (SIES und STAHL 1995, MAXWELL 1995, EHRENTREICH-FÖRSTER 1997, WINNEFELD 1997). Von entscheidender Bedeutung hierbei sind u.a. die Spurenelemente und Mineralien (WINNEFELD 1995, SATTLER 2001).

Bei bestimmten pathologischen Prozessen gerät diese sog. Homöostase in eine Phase der Imbalance. Dadurch kommt es infolge einer relativen Zunahme der Prooxidantien, zu einer schädigenden Wirkung auf zellulärer Ebene. Viele Erkrankungen werden dabei durch Radikale und freie Sauerstoffspezies verursacht (WINNEFELD 1996, KLECZKOWSKI 2004).

Bei der Untersuchung des antioxidativen Status wird i.d.R. eine Parameterkombination genutzt, das sog. Organprofil. Dabei werden auch Parameter mit einbezogen, die eine Abgrenzung zu anderen Organen ermöglichen. Je nach Parameterumfang kann man orientierende, Grund- oder komplexe Aussagen anstreben (FÜRL 2002).

Am Beispiel der Enzyme ist die Aussagekraft ihrer Aktivität bezüglich der Leberfunktion tierartlich unterschiedlich. Die Reaktion der Enzymaktivität auf Gewebsschädigungen ist weiterhin abhängig von der Sensibilität des jeweiligen Enzyms und seiner Organspezifität. Außerdem spielen die

Lokalisation der Reaktion innerhalb der Zelle und der Mechanismus der Enzymfreisetzung eine entscheidende Rolle (KARSAI und SCHÄFER 1984, MEHNERT 1987).

STEFANO et al. (2005) stellten fest, dass bei Wiederkäuern ein sensibles Gleichgewicht bei den Antioxidantien herrscht, so dass es bei negativer Beeinflussung einer Komponente des Systems zu einer Erhöhung der Aktivität einer Anderer kommt.

Als Beispiel für ein Organprofil wird bei FÜRLL (2002) die Kontrolle der Leberfunktion durch die AST, GLDH, Albumin, Bilirubin und Cholesterol genannt.

Für die Diagnostik von Krankheitsschwerpunkten am Beispiel des Fettmobilisationssyndroms werden BHB, Bilirubin, AST, Cholesterol, FFS sowie die Leukozytenzahl angeführt.

Durch die Untersuchung bestimmter Blutparameter lassen sich sog. Stoffwechselkontrollen (REHAGE et al. 1996) oder auch metabolische Profile erstellen (FÜRLL 1998). Sie dienen der Prophylaxe um festzustellen, ob der Stoffwechsel sich im physiologischen Bereich befindet oder durch Imbalancen gestört ist. Bei diesen Untersuchungen geht es vor allem um periodische Kontrollen gesunder Tier zur Bestätigung der Gesundheit oder der Früherkennung von Belastungen. Im Folgenden werden einige stoffwechselrelevante Parameter dargestellt, die im Zuge dieser Arbeit untersucht wurden und u.a. zur Messung des antioxidativen Status bei Milchkühen eingesetzt werden könnten.

Albumin

Die Albuminsynthese erfolgt in der Leber, wobei das Albumin den größten Anteil des Gesamtproteins im Körper darstellt. In der Literatur schwanken die Angaben von 45-55 % (ROSENBERGER 1977) bis hin zu 51-59 % (KRAFT und DÜRR 2005). Die Bedeutung des Albumins liegt in seiner Funktion als Transportprotein für Aminosäuren, Schwermetalle, Hormone, Pigmente, Fettsäuren, Ionen und Medikamente. Des Weiteren ist es verantwortlich für die Aufrechterhaltung des kolloidosmotischen Druckes (STRASSNER 1980) sowie in seiner Wirkung als Pufferbase im Blut.

Aufgrund eines bei Entzündungsreaktionen zu beobachtenden Konzentrationsabfall, wird Albumin zu den Akut Phase Proteinen gezählt (KOJ 1985, ALSEMGEEST 1994a).

Im Verlauf eines Jahres wurden höhere Albuminkonzentrationen im Sommer als im Winter bei Kühen (PAYNE et al. 1974, GHERGARIU et al 1984), bei aufwachsenden Bullen (MANSTON et al. 1977) bzw. bei weidenden Mutterkühen (WILKEN 2004) beschrieben. ROWLANDS et al. (1975) sowie SCHAFFER et al. (1981) ermittelten bei Kühen in Louisiana, USA, einen Anstieg der Albuminkonzentration während der Sommermonate.

Dem entgegen erfassten ROUSSEL et al. (1972) sowie LEE et al. (1987) bei Kühen in den USA bzw. ROSS und HALLIDAY (1976) bei Kühen in Schottland niedrigere Albuminkonzentrationen

im Sommer als im Winter. AVIDAR et al. (1981) stellte keine Beziehung zwischen der Jahreszeit und der Albuminkonzentration fest.

Eine Woche ap verzeichneten BLUM et al. (1983) sowie GIBSON et al. (1987) bereits einen Abfall der Albuminkonzentration bis zur Abkalbung hin. Nach der Abkalbung erfolgte ein weiterer Abfall der Albuminkonzentration (ROWLANDS et al. 1980, BLUM et al. 1983, GIBSON et al. 1987). Der Abfall ist auf die abnehmende Futteraufnahme sowie beginnende Kolostrumbildung zurückzuführen. Die niedrigsten Albuminkonzentrationen lagen in der ersten Woche pp (GIBSON et al. 1987) bzw. zweiten Woche pp (ROWLANDS et al. 1980) und stiegen später wieder auf die Ausgangskonzentrationen bzw. über diese hinaus. BUSATO et al. (2002) beobachteten übereinstimmend ansteigende Albuminkonzentrationen zwei, vier, sechs bzw. acht Wochen pp gegenüber eine Woche ap und AEGERHARD et al. (2001b) fünf Wochen pp höhere Albuminkonzentrationen gegenüber zwei Wochen ap. KASTNER (2002) registrierte vom dritten Tag pp bis 28 Tage pp einen Anstieg der Albuminkonzentrationen. In den Untersuchungen von WILKEN (2004) fiel auf, dass der Abfall von zwei Wochen ap zu einer Woche pp am größten in der Gruppe bei Kühen mit einer jährlichen Milchleistung > 8750 kg/Jahr war und in den ersten vier Wochen pp signifikant niedrigere Albuminkonzentrationen gegenüber 8,12 bzw. 16 Wochen vorlagen.

Mit Zunahme des Alters fallen die Albuminkonzentrationen ab (ROWLANDS et al. 1977). BLUM et al. sowie AEGERHARD et al. (2001b) stellten keinen signifikanten Einfluss der Laktationszahl auf die Albuminkonzentration fest.

Tab.1: Konzentrationen des Albumins im Blutserum bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen im Vergleich zu Kühen mit Labmagenverlagerungen.

Physiologisch	Labmagenverlagerung
FÜRL (1997b) 35 – 42 g/l bzw. 51 – 59%	KLEISER und FÜRL (1998) < 36 g/l
TEUFEL (1999) 32,4 – 39,2 g/l	SATTLER (2001) 28,1 ± 4,0 g/l

β-Hydroxybutyrat (BHB)

β-Hydroxybutyrat stellt bei gesunden Kühen den Hauptbestandteil der Ketokörper im Blut dar (FILAR 1979). Es wird neben Acetat und Azeton hauptsächlich in der Pansenwand, in der Leber und im Euter gebildet (SCHLERKA und FILAR 1981).

Ketokörper werden in der Muskulatur aber auch in den übrigen Geweben als Energiequelle genutzt und haben so eine Glucose sparende Wirkung (SCHLERKA und FILAR 1981, ROSSOW et al. 1991).

Die Ketokörper sind laut FÜRLL (2002) die wichtigster labordiagnostischer Parameter bei den Rindern. Sie liefern Informationen über die Energiebilanz und sind über das Blut, den Harn sowie die Milch bestimmbar.

Beim Vorliegen einer Energiemangelsituation ist die Leber Hauptort der Ketogenese, wobei als Ausgangssubstrate die aus dem Fettgewebe freigesetzten freien Fettsäuren fungieren (SCHLERKA und FILAR 1981). Da die Leber nur in geringem Maße zur Ketokörperverwertung in der Lage ist, ist die Folge ein Anstieg der Ketokörper im Blut, woraus sich schließlich das klinische Bild der Ketose mit Ausscheidung von Ketokörpern über Harn und Milch entwickeln kann (SCHLERKA und FILAR 1981).

Eine Ketose tritt vor allem in der Früh lactation auf, wenn die Energieversorgung über das Futter nicht ausreicht, den Bedarf für die hohe Milchleistung zu decken und eine Mobilisierung von Körperfett eintritt (KOLB 1981, WEST 1989, ROSSOW et al. 1991)

Des Weiteren wurde bei Kühen mit peripartaler Leberverfettung vermehrt BHB im Serum gefunden (FÜRLL 1989).

Die Konzentrationen BHB im Blutserum bei gesunden Kühen liegt nach TEUFEL (1999) bei 0,47 – 0,99 mmol/l, nach FÜRLL (im KRAFT und DÜRR 2005) bei < 0,62 mmol/l.

ROSSOW et al. (1976) beobachteten bei Kühen in der zweiten bis vierten Woche pp die höchsten Ketonkörperkonzentrationen im Zeitraum Juli bis Oktober. WHITAKER et al. (1983) berichteten bei Kühen in England von niedrigeren BHB-Konzentrationen im Mai im Vergleich mit den anderen Monaten. Bei umfangreichen Stoffwechseluntersuchungen über fünf Jahre in zehn Betrieben mit ganzjähriger Stallhaltung bei Kühen im Zeitraum zwei bis sechs Wochen pp schilderte FÜRLL (1989) eine Häufung der höchsten BHB-Konzentrationen in den Monaten Februar und September. Signifikant höhere BHB-Konzentrationen im Winter als im Herbst verzeichneten AMIN et al. (1992). Weitere langjährige Untersuchungen in zwei Milchviehbetrieben zeigten die niedrigsten BHB-Konzentrationen im Juli bis September und die höchsten im April bis Juni (FÜRLL et al. 1998c). Eine signifikante Beziehung zwischen der Jahreszeit der BHB-Konzentration wiesen EICHER et al. (1998) nach. Bei weidenden Mutterkühen stellte WILKEN (2004) signifikant niedrigere BHB-Konzentrationen im März gegenüber Juni und September fest.

Die Ketonkörper- bzw. BHB- Konzentrationen steigen von einem niedrigen Niveau ap auf ein höheres pp i.d. R. für eine Zeitdauer von zwei bis vier Wochen an (STAUFENBIEL et al. 1989, HOLTENIUS et al 2003, HOEDEMAKER et al 2004, JUCHEM et al 2004, WILKEN 2004). JORRITZMA et al. (2005) fanden noch sechs Wochen pp erhöhte BHB-Konzentrationen im Serum. TEUFEL erfasste vier Wochen pp höher BHB-Konzentrationen als zwei Wochen ap bzw. pp. Ähnlich schilderten AEGERHARD et al. (2001b) fünf Wochen pp höhere BHB-Konzentrationen als zwei Wochen ap.

MELLENDEZ et al. (2004) fanden bei Kühen mit zwei oder mehr Kalbungen BHB-Konzentrationen als bei Kühen nach der ersten Kalbung. MEIKLE et al. (2004) beobachteten bei primiparen Kühen eine höhere Anzahl an BHB-Konzentrationen über 1,0 mmol/l als bei multiparen Kühen. Indessen beschrieben AEGERHARD et al. (2001b) keinen Einfluss der Laktationszahl auf BHB-Konzentration.

Harnstoff

Harnstoff ist das wichtigste Abbauprodukt des Eiweißstoffwechsels (TSCHUDI 1983).

Er wird über den Harnstoffzyklus in den Lebermitochondrien gebildet und über die Niere ausgeschieden (WOLFORD et al. 1988, GLAWISCHNIG et al 1990).

Der Harnstoffgehalt im Blut stellt ein Indikator für die Proteinversorgung und zugleich für das Energie-Eiweiß-Verhältnis in der Futterration dar (SOMMER 1985). FÜRLI et al. (1981) berichten, dass eine erhöht Eiweißaufnahme über das Futter und verstärkte katabole Stoffwechsellaagen eine erhöhte Konzentration an Harnstoff im Blut bewirken können. Ein erhöhter Harnstoffspiegel im Blut wird nach SCHOLZ (1990) u.a. verursacht, durch einen verstärkten Eiweißabbau beim Vorliegen von Energiemangelzuständen oder bei Fieber, Trauma, Blutungen sowie bei eiweißreicher Ernährung (SCHMIDL 1981).

Durch gestörte Ausscheidungsfunktion der Niere (FÜRLI et al. 1981) sowie akutes Nierenversagen aufgrund eines Schockgeschehens infolge einer verminderten Ausscheidung (FISSEL et al. 2003) kommt ebenfalls es zu einer Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Blut. YOUNES et al. (2004) beschreiben dieselbe Situation bei chronischem Nierenversagen.

Die physiologischen Grenzen von Harnstoff wird von KRAFT und DÜRR (2005) mit 3,3 -5,0 mmol/l und von FÜRLI (2005b) mit 2,5 - 5,0 mmol/l angegeben.

Höhere Harnstoffkonzentrationen wurden bei Milchkuhherden während der Sommermonate gegenüber den Wintermonaten beschrieben (GHERGARIU et al. 1984, ELDON et al. 1988). Zu dem gleichen Ergebnis kamen MANSTON et al. (1977) bei aufwachsenden Bullen und BUNTING et al. (1996) bei Kälbern. AVIDAR et al. (1981) fanden bei Kühen in Israel ebenfalls höhere Harnstoffkonzentrationen im Sommer, wobei hingegen die niedrigsten Konzentrationen im Herbst auftraten.

AMIN et al. (1992) stellten höhere Harnstoffkonzentrationen im Winter als im Herbst fest.

McCRACKEN et al. (1993) fanden bei weidenden Ochsen höhere Harnstoffkonzentration im Mai bzw. November als im Juni bzw. September. Eine Beziehung zwischen der Jahreszeit und der Harnstoffkonzentration wurde auch von EICHER et al. (1998) nachgewiesen. WILKEN (2004) beobachtete bei weidenden Mutterkühen im September signifikant höhere Harnstoffkonzentrationen

als in den Monaten Dezember, März und Juni .Keinen Unterschied zwischen den Jahreszeiten erfassten MIETTINEN et al. (1991) und RUMMER (1998).

Es wurden häufig keine Unterschiede zwischen trockengestellten und laktierenden Kühen beschrieben (GHERGARIU et al. 1984, RUMMER 1998, TEUFEL 1999, AEBERHARD et al. 2001b). HEWETT (1974) und WEMHEUER (1987) stellten einen Anstieg der Harnstoffkonzentration vom ersten bis zum vierten Laktationsmonat fest. TAINTURIER et al. (1984) beobachteten einen Anstieg der Harnstoffkonzentration im ersten Laktationsmonat und einen Abfall im zweiten Monat auf das Ausgangsniveau. In neuen Untersuchungen wurde bei gesunden Kühen von niedrigeren Harnstoffkonzentrationen in den ersten vier Wochen pp gegenüber vor der Kalbung sowie im weiteren Verlauf der Laktation berichtet (HOLTENIUS et al. 2003, WILKEN 2004).

Mit zunehmendem Alter bzw. Anzahl der Laktationen sinken die Harnstoffkonzentrationen im Serum ab (KITCHENHAM und ROWLANDS 1976). BAUMGARTNER und SKALICKY (1979) erfassten in der ersten Trächtigkeit höhere Harnstoffkonzentrationen als in der zweiten Trächtigkeit. Demgegenüber fanden SHAFFER et al. (1983) ein Ansteigen der Harnstoffkonzentration mit zunehmendem Alter sowie BLUM et al. (1983) bei Kühen mit zwei oder mehr Laktationen höhere Harnstoffkonzentrationen als bei Kühen in der ersten Laktation. AEBERHARD et al. (2001b) wiesen keinen Einfluss der Laktationszahl auf die Harnstoffkonzentration nach.

Bilirubin

Bilirubin entsteht beim Abbau von Hämoglobin, Cytochromen sowie beim Abbau anderer Hämoproteine. Es wird im retikuloendothelialen System der Milz, in den Kupferschen Sternzellen der Leber und im Knochenmark gebildet (KRAFT und DÜRR 2005).

Der Bilirubingehalt im Blut ist ein empfindlicher Parameter für Leberschäden (LOTTHAMMER 1984). Der physiologische Gehalt von Bilirubin im Blut liegt bei unter 5 $\mu\text{mol/l}$ (FÜRLI und SCHÄFER 1992, KRAFT und DÜRR 2005).

Bereits bei Hungerzuständen kommt es zu einem Bilirubinanstieg im Blut (REID et al. 1983 und FÜRLI 1997b). FÜRLI und SCHÄFER (1992) bezeichneten dieses Phänomen als Inanitionsikterus. Hierbei steigt der Wert bis auf 15 $\mu\text{mol/l}$ an. Als Ursachen für den Bilirubinanstieg gelten eine durch eingeeengte Gallengänge erzeugte Cholestase, die Verdrängung des Bilirubins durch freie Fettsäuren von den Bindungsstellen des Albumins (GOLLAN und SCHMID 1979, NAYLOR et al. 1980), das Fehlen der zur Gallensekretion wichtigen Stimuli aus dem Darm, der Bilirubin- (Glucose-) Reflux aus den Hepatozyten sowie das Konkurrieren von freien Fettsäuren und Bilirubin um das Transportprotein Ligandin.

Liegt der Wert des Bilirubins höher als 15 µmol/l, kommt eine Leberschädigung, meist durch eine Leberverfettung, in Betracht (SOMMER 1970, GEISHAUER 1995, REHAGE et al. 1996).

Einige Autoren konnten während des peripartalen Zeitraumes ein Anstieg der Bilirubinkonzentration im Blut im Zusammenhang mit einem Anstieg des Leberfettgehaltes feststellen und statistisch sichern (REID et al. 1980, REID und ROBERTS 1982, FÜRLI 1989, STAUFFENBIEL et al. 1990, TEUFEL 1999).

Zudem zeigten Rinder, die vor der Geburt energiereich gefüttert wurden, bis vier Wochen nach der Geburt häufiger eine erhöhte Bilirubinkonzentration (FÜRLI 1989).

Bei einer Labmagenverlagerung lag die Bilirubinkonzentration im Serum post partum signifikant höher als bei gesunden Kühen (KLEISER und FÜRLI 1998, CITIL 1999).

SATTLER (2001) schreibt, dass die Bilirubinkonzentration bei Kühen mit Labmagenverlagerung bei 15,4 µmol/l lag, wobei es keine signifikanten Unterschiede zwischen rechts- oder linksseitiger Labverlagerung gab. Lediglich eine tendenzielle Erhöhung der Serumbilirubinkonzentration bei linksseitiger Labmagenverlagerung.

Über den Jahresverlauf hin gesehen registrierte FÜRLI (1989) gehäufte Konzentrationsabweichungen im Frühsommer bei umfangreichen Stoffwechseluntersuchungen über fünf Jahre bei Kühen zwei bis sechs Wochen pp JÜNGER (2000) schilderte bei gesunden Kühen höhere Bilirubinkonzentrationen im Mai bzw. im September als im Januar bzw. März. Ähnliche Ergebnisse beobachtete AMIN et al. (1992). WILKEN (2004) beschrieb bei weidenden Mutterkühen signifikant niedrigere Bilirubinkonzentrationen im September gegenüber Juni bzw. Dezember. SOMMER (1969a) fand für die Bilirubinkonzentration keinen Unterschied zwischen der Stallhaltung von November bis April und der Weidehaltung von Mai bis Oktober. FURTMAYR (1995) und GRAF et al. (1978) stellten keine jahreszeitliche wiederkehrende systematischen Einflüsse der Monate oder Jahreszeiten für die Bilirubinkonzentrationen fest.

Über den Laktationsverlauf hin gesehen, steigt die Bilirubinkonzentration 1-2 Wochen ap an (LOTTHAMMER et al. 1971, FÜRLI und SCHÄFER 1992). Die höchsten Bilirubinkonzentrationen treten zur Kalbung (SOMMER 1969a, FÜRLI et al. 1994), am ersten Tag pp (FURTMAYR, 1975), eine Woche pp (BAUMGARTNER 1979a, FÜRLI und SCHÄFER 1992, WILKEN 2004) bzw. 2-3 Wochen pp (LOTTHAMMER et al. 1971) auf. In Betrieben mit Fruchtbarkeitsstörungen fand WEMHEUER (1987) die höchsten Bilirubinkonzentrationen in der 3.-4. Woche pp SETZ (2000) beschrieb in der Gruppe ein bis fünf Tage pp signifikant höhere Bilirubinkonzentrationen als in der Gruppe 6 bis 39 Tage bzw. 40 bis 100 Tage pp Eine höhere Bilirubinkonzentration am dritten Tag pp als vor der Kalbung verzeichneten STENSCHKE et al. (2002).

Keinen signifikanten Unterschied in den Bilirubinkonzentrationen zwei Wochen ap bzw. zwei und vier Wochen pp sahen TEUFEL (1999), CITIL (1999) sowie BUSATO et al. (2002). KASTNER (2002) beschrieb bei gesunden Kühen in den ersten vier Wochen pp Bilirubinkonzentrationen im physiologischen Bereich von 2,5 µmol/l. KLEISER und FÜRLL (1998) beschrieben, dass geburtsbedingte Stressoren, v.a. Schweregeburten, die Parameter FFS und Bilirubin beträchtlich belasten. BUSATO et al. (2002) fanden in den ersten sechs Wochen pp bei Kühen mit einer Abnahme des Body Condition Scores (BCS) höhere Bilirubinkonzentrationen als bei Kühen ohne Abnahme des BCS. FURTMAYR (1975) verzeichnete keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Bilirubinkonzentration.

Tab.2: Literaturübersicht zu einigen Bilirubinserumkonzentrationen bei gesunden Milchkühen, Kühen mit Labmagenverlagerungen sowie Kühen mit Puerperalstörungen.

Physiologisch	Labmagenverlagerung	Puerperalstörungen
8,5 µmol/l SCHMIDL (1981)	13,06 ± 1,78 µmol/l (re) 14,39 ± 1,77 µmol/l (li) GÜL und GRÜNDER (1990)	4,11 ± 1,99 µmol/l (Ret. Sec.) 5,29 ± 3,15 µmol/l (Stoffw. Stör.) SCHWARZMAIER (1984)
6,8 µmol/l FÜRLL (1999)	> 6,0 µmol/l KLEISER und FÜRLL (1998)	5,0 – 6,0 µmol/l KLEISER und FÜRLL (1998)
< 5,0 µmol/l KRAFT und DÜRR (2005)	15,4 µmol/l SATTTLER (2001)	

Cholesterol

Der Hauptsyntheseort für Cholesterol ist die Leber (FÜRLL et. al. 1981). Es kann jedoch auch in fast allen Zellen des Körpers gebildet werden. Cholesterol ist die Grundsubstanz für Steroidhormone, das Provitamin D3 und die Gallensäure. Im Blut liegt Cholesterol vor allem in veresterter Form vor, während es im Gewebe in freier Form vorliegt. Die Ausscheidung erfolgt über die Gallensäure mit der Fäces. Abbau und Ausscheidung werden über die Nebenniere und die Schilddrüse geregelt (GONDENSEN 1979).

Die Aussagekraft des Cholesterols hinsichtlich der Leberfunktion sind aufgrund der großen Beeinflussbarkeit und der damit einhergehenden Streubreite als eher gering anzusehen (ROSENBERGER 1977, FÜRLL 1997b).

Andererseits empfiehlt FÜRLL (1981) die Bestimmung des Cholesterols beim Rind für die Leberdiagnostik.

Die Cholesterolkonzentration im Serum steigt mit zunehmendem Alter (ROUSSEL et. al 1981) und ist abhängig vom Laktationsstadium (ARAVE et al. 1975). Sie sinkt im Vorfeld von

Labmagenverlagerungen KLEISER und FÜRL (1998) bzw. bleibt auch in der post partalen Phase bei Labmagenverlagerungen erniedrigt (FÜRL et al. 1998b, VÖRÖS und KARSAI 1987, CITIL 1999).

ROSS und HALLIDAY (1976) beobachteten bei Kühen in Schottland während der Sommermonate höhere Cholesterolkonzentrationen gegenüber dem Rest des Jahres. SHAFFER et al. (1981) fanden bei Kühen in Louisiana, USA, die höchsten Cholesterolkonzentrationen im Februar bis Mai und die niedrigsten im Juni bis September. Auch AVIDAR et al. (1981) beschrieben bei Milchkühen in Israel die höchsten Cholesterolkonzentrationen im Frühjahr und die niedrigsten im Sommer. WILKEN (2004) registrierte bei weidenden Mutterkühen niedrigere Cholesterolkonzentrationen im März als im Juni, September und Dezember. Eine signifikante Beziehung zwischen der Jahreszeit und der Cholesterolkonzentration beschrieben auch EICHER et al. (1998). Keinen Einfluss der Monate, der Jahreszeit bzw. der Abkalbesaison auf die Cholesterolkonzentrationen äußerten FURTMAYR (1975), GRAF et al. (1978), BLUM et al. 1983 und GHERGARIU et al. (1984).

SOMMER (1969a) bzw. PETERSON und WALDERN (1981) schilderten keinen Unterschied in der Cholesterolkonzentration zwischen der Winter- und Sommerfütterung.

Über den Laktationsverlauf hin gesehen, beschrieben viele Autoren einen Abfall der Cholesterolkonzentration zur Kalbung hin und einen Anstieg pp (SOMMER 1969a, LOTTHAMMER et al. 1971, HARASZTI et al. 1982, KAPPEL et al. 1984, KARSAI und GAAL 1987). Auch CITIL (1999), SETZ (2000), BUSATO et al. (2002), KASTNER (2002), WILKEN (2004) sowie WITTEK et al. (2005) stellten nach der Kalbung einen Anstieg der Cholesterolkonzentrationen fest.

SCHAFFER et al. (1981) beschrieben steigende Cholesterolkonzentrationen mit zunehmendem Alter. BAUMGARTNER und SKALICKY (1979) bzw. KAPPEL et al. (1984) fanden auch bei Kühen in der zweiten Laktation höhere Cholesterolkonzentrationen als bei Färsen, jedoch lagen die Kühe in der dritten oder in einer höheren Laktation zwischen diesen beiden. Dagegen vermerkten FURTMAYR (1975) sowie AEBERHARD et al. (2001b) keinen signifikanten Einfluss des Alters auf die Cholesterolkonzentrationen im Blut.

Im KRAFT und DÜRR (2005) werden die Referenzbereiche des Cholesterols bei Rindern mit $>2,0$ mmol/l benannt, jedoch mit dem Zusatz versehen, dass hier eine Obergrenze nicht mehr sinnvoll sei.

Creatinkinase (CK)

Die Aktivität der Creatinkinase ist besonders hoch in den Geweben mit hohem Energieumsatz, Muskulatur und Gehirn. Die CK ist dabei hauptsächlich im Cytosol lokalisiert. Die Untereinheiten

der CK werden zwei Typen unterteilt, der M-Typ und der B-Typ, wodurch je nach Zusammensetzung der Untereinheiten die folgenden Isoenzyme unterschieden werden können:

Die CK-MM, die hauptsächlich in der Skelettmuskulatur vorkommt, die CK-MB welche herzmuskelspezifisch aktiv ist und die CK-BB, die sich hauptsächlich im Gehirn und den inneren Organen befindet (BAYER 1978, BUCHNER et al. 1996, WYSS und KADDURAH-DAOUK 2000).

Bei Schädigung der Zellmembran kommt es zum Austritt der CK ins Blut und damit zu einer Aktivitätssteigerung (WYSS und KDDURAH-DAOUK 2000). Eine Erhöhung der Aktivität wird außerdem durch Transport (GROTH und GRÄNZER 1975), bei physischem Stress (NOCKELS et al. 1996) und bei chirurgischen Eingriffen (AUTEFAGE et al. 2000) beobachtet. Hypokalzämie bei Gebärpause bewirkt ebenfalls einen Anstieg der CK-Aktivität im Serum (KLEISER und FÜRL 1998), der umso höher ist, je schwerer die Erkrankung ist (WAAGE 1984).

Die physiologische Grenze liegt unter 100,0 U/l und bei Frischabkalbern in der ersten Woche pp unter 200,0 U/l (FÜRL 2005b).

Nach FURTMAYR (1975) liegen die CK-Aktivitäten bei Kühen ab der fünften Laktation unter den CK-Aktivitäten der vorgehenden Laktationen. In den Untersuchungen von BAUMGARTNER und SKALICKY (1979) wiesen die Kühe während der ersten Trächtigkeit höhere CK-Aktivitäten auf als in der zweiten Trächtigkeit. SHAFFER et al. (1981) erfassten sinkende CK-Aktivitäten mit zunehmendem Alter.

Systematische Einflüsse der Monate oder der Jahreszeiten lassen sich für die CK-Aktivität nicht feststellen (FURTMAYR 1975, GRAF et al. 1978, SCHAFFER et al. 1981).

Über den Laktationsverlauf hin gesehen steigen die CK-Aktivitäten kurz vor der Abkalbung bis einen Tag nach der Kalbung an und fallen rasch wieder ab (BOSTEDT 1974b, 1975, NAURUSCHKAT und FÜRL 2002). Weiter beobachteten SATTLER und FÜRL (2004) bei hochtragenden Kühen mit einer Labmagenverlagerung höhere CK-Aktivitäten als bei Kühen, die sich in früheren Stadien der Trächtigkeit befanden. Dem gegenüber registrierte BAUMGARTNER (1979a) bei gesunden Kühen zwischen den Untersuchungszeitpunkten 20-7 Tage Ap, 6-1 Tage Ap, 1-7 Tage pp keine signifikanten Unterschiede in den CK-Aktivitäten.

Aspartat Amino Transferase (AST)

Die AST ist ein sowohl im Zytoplasma als auch in den Mitochondrien von Zellen vorkommendes Enzym. Sie katalysiert die Reaktion von L-Aspartat und α -Oxoglutarat unter Bildung von Glutamat und Oxalacetat (SCHWARZMAIER 1984). Die AST gilt als muskel- und leberspezifisch (SOMMER 1970). Pathologischer Zerfall bewirkt eine Erhöhung der Aktivität der AST im Serum (SCHWARZMAIER 1984).

Die AST ist ein wesentlicher Parameter bei der Diagnostik von Lebererkrankungen des Rindes. Die Plasmaaktivität dieses Enzyms wird durch zahlreiche Effekte beeinflusst, wie Lebensalter, Trächtigkeit und Geburt sowie Laktation (KARSAI und SCHÄFER 1984).

U. a. führen Störungen des Stoffwechsels und Ketose (ROSSOW 1965) sowie Mastitiden und eitrige-entzündliche Erkrankungen (RÖCHERT 1985) zu einer Steigerung der AST-Aktivität im Blut. SATTLER et al. (1998) wiesen eine Erhöhung der Aktivität dieses Enzyms bei Hypokälämie nach. Selbst bei Normalgeburten kommt es prä- und postpartal zu einer Aktivitätssteigerung der AST (BOSTEDT 1987). Akute Leberschädigungen bewirken nach ANDERSON et al. (1981) eine erhöhte Aktivität der AST. Die Obergrenze der Aktivität der AST im Serum wird bei 80 U/l, gemessen bei 37°C., angegeben (KRAFT und DÜRR 2005).

FURTHMAYR (1975) beobachtete geringfügig niedrigere AST-Aktivitäten in den Monaten Oktober, November und Dezember, die aber nicht statistisch gesichert werden konnten. PETERSON und WALDERN (1981) stellten bei laktierenden nicht tragenden Kühen in Kanada höhere AST-Aktivitäten im Winter gegenüber dem Sommer fest, während bei den laktierenden tragenden sowie bei den trockenstehenden Kühen kein jahreszeitlicher Unterschied erkennbar waren. Bei weidenden Mutterkühen registrierte WILKEN (2004) im Juni höhere AST-Aktivitäten als im September, Dezember und März. GRAF et al. (1978) ermittelten keine systematischen Einflüsse der Monate oder der Jahreszeiten für die AST-Aktivitäten.

Im Laktationsverlauf gesehen, kommt es bereits unter der Kalbung zu einer ggr. Erhöhung der AST-Aktivität. Dieser Anstieg setzt sich pp in verstärktem Maße fort (BOSTEDT 1974b, GRÜN und HOTTENROTT 1978, SETZ 2000, HOEDEMAKER et al. 2004). Das Maximum liegt am ersten Tag (BOSTEDT 1974b) bzw. in den ersten Tagen pp (GRÜN und HOTTENROTT 1978, HOEDEMAKER et al. 2004, WILKEN 2004). SETZ (2000) registrierte in der Gruppe ein bis fünf Tage pp signifikant höhere AST-Aktivitäten als in der Gruppe 6 bis 39 Tage bzw. 40 bis 100 Tage pp. Der Aktivitätsanstieg nach der Kalbung lässt sich durch den Karunkelumbau bzw. durch den Abbau von Muskelzellen während der Gebärmutterinvolution sowie im Rahmen der Mobilisation von körpereigenen Energiereserven erklären (WEMHEUER 1987, FÜRL 1989). Andererseits führen auch Leberschädigungen zu einem Anstieg der AST-Aktivität im Serum (ANDERSON et al. 1981, LOTTHAMMER 1981, FÜRL 1989). Die AST-Aktivität fällt in den folgenden Tagen pp ab (BOSTEDT 1974b). WILKEN (2004) beschrieb eine Woche pp nur bei den Kühen mit einer jährlichen Milchleistung > 8750 Kg/Jahr AST-Aktivitäten außerhalb des physiologischen Bereich von < 80 U/l.

TEUFEL (1999) wies zwei Wochen pp mit einem Mittelwert von 75,4 IU/l höhere AST-Aktivitäten als zwei Wochen Ap mit 62,6 U/l und vier Wochen pp mit 66,2 U/l nach. Die höchste AST-

Aktivität notierte sie mit einem Mittelwert von 93,0 U/l in der 12. Wo pp. AEGERHARD et al. (2001b) verzeichneten zwei Wochen ap niedrigere AST-Aktivitäten gegenüber fünf Wochen pp.

Anorganisches Phosphat (Pi)

Nach KONNERMANN (1968) kommt Phosphat im Organismus in organischer und anorganischer Form vor. Der Hauptanteil des Phosphats (ca. 80%) ist im Skelett lokalisiert.

Ein weiterer Teil des Phosphates liegt in Form energiereicher Phosphorsäureester vor. Den Hauptteil des Phosphats bildet mit 95% das anorganische Phosphat (FÜRLI et al. 1981).

Die große Bedeutung des Phosphates liegt im Energiestoffwechsel. Er steht außerdem in enger Beziehung zum Leberstoffwechsel. Die Gesundheit und Leistungsfähigkeit des Organismus wird maßgeblich durch die Phosphatversorgung beeinflusst (KONNERMANN 1968). Der Stoffwechsel von Kalzium und Phosphat ist komplex. Unter physiologischen Bedingungen ist der Körper in der Lage, mittels Calcitonin, Parathormon und der D-Vitamine eine Homöostase zu gewährleisten. Besonders mit Einsetzen der Laktation lassen sich Störungen im Kalzium-Phosphatstoffwechsel labordiagnostisch feststellen. Sie treten auf als kurzfristiger Kalziumabfall und längerfristiger Phosphatabfall (FÜRLI et al. 1981, LOTTHAMMER 1984, ALLAN und SANSOM 1986 und SACHS 1987).

Nach BOSTEDT (1983) können Stoffwechselbelastungen verminderte Phosphatkonzentration im Blut verursachen. Durch eine Dysfunktion der Leber kann es zu einer Beeinträchtigung der Phosphatregulation kommen, welche bei einer erhöhten Leberbelastung zu einer verminderten Konzentration des anorganischen Phosphates im Blut führt (SOMMER 1985).

FÜRLI (1993) weist bei chronischen azidotischen Belastungszuständen auf eine Hyperphosphatämie als Diagnostikum hin, während LACHMANN (1988) sowohl auf eine Hyper- als auch auf eine Hypophosphatämie hinweist.

Die Phosphationenkonzentration im Jahresverlauf wird variabel mit den höchsten Konzentrationen im Sommer (DEBEVC und JAHNEL 1976), Herbst (ROWLANDS et al. 1979) oder Winter (AVIDAR et al. 1981, PETERSON und WALDERN 1981, AMIN et al. 1992) beschrieben. DEBEVC und JAHNEL (1976) sowie CLAYPOOL (1976) verbuchten bei der Weidehaltung höhere Phosphationenkonzentrationen gegenüber der Stallhaltung.

Keinen signifikanten Unterschied bei der Phosphationenkonzentration im Verlaufe eines Jahres beobachteten PAYNE et al. (1974) und ROWLANDS et al. (1975).

Über den Laktationsverlauf gesehen, fallen die Phosphationenkonzentrationen moderat während der letzten zwei Wochen ap (GIBSON et al. 1987) bzw. fünf Tage ap (FÜRLI et al. 1994) ab und sinken unter der Kalbung weiter rapide zu ihren niedrigsten Konzentrationen in den ersten 48 Stunden pp (BOSTEDT 1974 a, HÖRÜGEL und FÜRLI 1998). BOSTEDT (1974a) registrierte bei

den Kalbinnen bis zum neunten Tag pp eine niedrigere Phosphationenkonzentration, als vor der Kalbung. Bei den Kühen erreichten die Phosphationenkonzentration nach drei Tagen den Wert vor der Kalbung.

Keinen Unterschied zeigt die Phosphationenkonzentration zwischen zwei Wochen ap bzw. zwei Wochen pp und vier Wochen pp (CITIL 1999, TEUFEL 1999) sowie zwischen zwei Wochen ap und fünf Wochen pp (AEBERHARD et al. 2001b).

THIEMANN (1993) stellte zunehmende Serumphosphatgehalte mit zunehmender Milchleistung sowie mit zunehmender Laktationsdauer fest. Entgegengesetzt beschrieb BAUMGARTNER (1979) einen Abfall der Serumphosphatkonzentration im letzten Trächtigkeitsdrittel. Kommt es während der Trockensteherzeit zu einer Eiweiß- und Energieübersorgung, so sinken die Blutphosphatwerte in den ersten beiden Wochen der Laktation unter die physiologische Grenze.

Ausgewählte Literaturangaben zu Konzentrationen des anorganischen Phosphates unter physiologischen sowie pathologischen Bedingungen sind in der Tab.3 aufgeführt.

Tab.3: Konzentration des anorganischen Phosphates im Blutserum bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen.

Literaturstelle	Normalbereich (Serum)
KRAFT und DÜRR (2005)	1,3 – 2,2 mmol/l (1 Wo ap) 1,6 – 2,3 mmol/l (>1 Wo pp)
LOTTHAMMER (1984)	1,6 – 2,1 mmol/l (ap) 1,1 – 1,7 mmol/l (1 Wo pp) 1,6 – 2,1 mmol/l (ab 2 Wo pp)
JAKSCH und GLAWISCHNIK (1990)	1,6 – 2,1 mmol/l

Chlorid

Chlorid ist das wichtigste Anion des extrazellulären Raumes, nur 12% des Gesamtchlorids sind auf den intrazellulären Raum und das Bindegewebe verteilt. Chlorid bestimmt zusammen mit Natrium im extrazellulären Raum den osmotischen Druck (KRAFT und DÜRR 2005).

Die Absorption von Chlorid erfolgt über das Ileum, die Ausscheidung über die Nieren. Die extrazelluläre Chloridkonzentration im Plasma verschiebt sich parallel mit der Natriumkonzentration und dem Hydratationszustand des Organismus. Inverse Beziehungen bestehen zwischen Chlorid und Bicarbonat. Der Chloridspiegel ändert sich häufig gegenläufig zum Bikarbonatspiegel und beeinflusst damit den Säure-Basenhaushalt.

Als Säurebildner ist Chlorid an der Regulation des pH-Wertes beteiligt (SCHREIBER 1990).

FÜRLI et al. (1998) beschrieben höhere Chloridkonzentrationen vor der Geburt als nach der Geburt. Bei Diarrhoe, Ileus, Dislocatio abomasi sowie Torsio abomasi kommt es zu einer starken

Erniedrigung des Chloridwertes im Blut. Hingegen steigt der Wert des Chlorids u.a. bei NaCl-Intoxikation, metabolischer Azidose und Urämie (FÜRLL et al. 2002).

Die physiologischen Grenzen liegen laut FÜRLL (2005b) zwischen 95,0 – 110,0 mmol/l.

GARTNER et al. (1966) registrierten bei aufwachsenden Hereford-Kühen einen jahreszeitlichen Trend mit den höchsten Cl-Konzentrationen im Sommer und den niedrigsten im Winter. POULSEN (1974) konnten bei Kühen in Schweden keine jahreszeitlichen Unterschiede erfassen.

Über den Laktationsverlauf gesehen beschrieben STÄMPFLI et al. (1981) sowie FÜRLL et al. (1998b) bei Kühen zum Ende der Trächtigkeit höhere Cl-Konzentrationen als nach der Abkalbung. SETZ (2000) fand einen Tag ap signifikant höhere Cl-Konzentrationen als am fünften Tag pp und KASTNER (2002) höhere Cl-Konzentrationen am dritten Tag pp als 28 Tage pp. Weiterhin berichtete SETZ (2000) in der Gruppe ein bis fünf Tage pp über höhere Cl-Konzentrationen als in der Gruppe 6-39 Tage bzw. 40-100 Tage pp.

2.1.8 Messung des antioxidativen Status

Die quantitative Messung des Vitaminbedarfs tragender Kühe ist nach WEISS (1998) grundsätzlich schwierig. Die Daten basieren auf Erkenntnissen, die über 20 und teilweise über 50 Jahre alt sind. Hauptparameter bei diesen Messungen waren die Körperabwehr, die Milchproduktion, das Reproduktionsvermögen und die Vitaminkonzentrationen in Blut und Geweben.

Ansatzpunkte in Bezug auf die Diagnostik bieten laut POMPELLA (1997) Krankheiten, wie die Dislocatio abomasi oder der Prolaps uteri mit ihren jeweiligen Konsequenzen. Dies gilt sowohl für die Bildung von Radikalen, wie auch die Notwendigkeit des therapeutischen Eingreifens. Um solchen Situationen adäquat zu begegnen bzw. vorzubeugen (z.B. durch geeignete Diät usw.), ist es wichtig die molekularen Vorgänge zu verstehen. Es gibt bereits hochentwickelte Methoden, um stressbezogene Vorgänge zu beobachten.

Die Übertragung auf die Lebenssituation ist jedoch begrenzt. Die Sichtbarmachung von oxidativen Phänomenen können Informationen über die entsprechenden Prozesse in vivo geben. Voraussetzung für prophylaktische und therapeutische Maßnahmen bei oxidativem Stress ist die Bestimmung des antioxidativen Status (WINNEFELD 1996).

Zur Messung der durch Sauerstoffradikale induzierten Schäden gibt es sowohl indirekte als auch direkte Messmethoden (MÜLLER-PEDDINGHAUS 1987, WHEELER et al. 1989).

Nach MÜLLER-PEDDINGHAUS (1987) gibt es u.a. sechs verschiedene Möglichkeiten des Nachweises von reaktiven Sauerstoffspezies:

1. Direkte oder native Chemolumineszenz (geringe Ausbeute, aber am ganzen Tier einsetzbar)
2. Verwendung chemischer Verstärker der Photoemission (Wasserstoffperoxid, Superoxidanionradikale)
3. Photometrische Bestimmung (Superoxidanionradikal, Wasserstoffperoxid)
4. Fluorometrische Bestimmung
5. Elektronenspinresonanz
6. Pulsradiolyse

Indirekte Methode (Nachweis der Lipidperoxidation, der Bildung von Methan, der Bildung von Ethylen)

Direkte Methoden schließen die Messung von Superoxid-, Hydrogenperoxid- oder Hydroxylradikalen ein. Diese Spezies sind sehr reaktiv. Die Quantifikation dieser Radikale ist schwierig und aufgrund der kurzen Halbwertszeit bisher nicht etabliert (WHEELER et al. 1989, WINNEFELD 1996).

Chemosensoren bieten prinzipiell die Möglichkeit einer online – Messung auch in vivo. Beispiele sind die elektrochemische Umsetzung von Cytochrom c auf einer Goldelektrode (MCNEIL et al. 1989), sowie die Anwendung des Superoxidsensors mit Hilfe einer Platinelektrode, welche bisher an Rattenversuchen anhand von Reperfusionsschäden getestet wurde (EHRENTSCH FÖRSTER 1997).

Auch WINNEFELD (1997) schreibt, dass ein direkter Nachweis von Radikalen durch die Elektronenspinresonanz erfolgen kann.

Als Screening-Verfahren wird die antioxidative Kapazität in Serum, Plasma und/oder Vollblut durch simulierte Chemolumineszenz durchgeführt.

FIDANCI et al. schreiben 1998, dass die Messung der Lactoferrin-Konzentrationen v.a. in der Milch in Zukunft eine wichtige Rolle bei der Diagnostik und Prognose der subklinischen-Mastitis spielen könnte.

In verschiedenen Arbeiten wird die indirekte Methode der Messung von endogen wirksamen antioxidativen Enzymen, u.a. die Aktivität der GPX beschrieben, wobei die GPX häufig als Marker für den antioxidativen Status verwendet wird (RICE und BLANCHFLOWER 1986, WHEELER et al. 1989, WINNEFELD 1996).

Die Enzymaktivitäten der GPX, SOD und Katalase können als Marker eine vermehrte Radikalbildung anzeigen. Folgeprodukte einer Lipidperoxidation werden zur Abschätzung von oxidativem Stress benutzt. Eine oxidative Belastung lässt sich an einem geänderten Verhältnis von Glutathion zum oxidierten Glutathion erkennen.

Eine Selenbestimmung, welche im Zuge dieser Arbeit nicht durchgeführt wurde, in Serum, Plasma und Vollblut sollte indirekt zu Aussagen über den oxidativen Stress führen. (WINNEFELD 1997). Auch SIDDON und MILLS schrieben bereits 1981, dass man durch die Messung der GPX Aktivität u.a. differentialdiagnostisch subklinische Se- und Vitamin E- Defizite bei Wiederkäuern feststellen kann. Eine verminderte Aktivität der GPX lässt sich nach CONTRERAS (2005) bei Selenmangel feststellen. Dieser Effekt ist laut SATTLER (2001) in Organen, Plasma und Vollblut von Bullenkälbern, sowie bei Vitamin E und Selen- Mangel in Erythrozyten von Kälbern u.a. auch bei Diabetes mellitus, der Einwirkung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies und Mykotoxinbelastung feststellbar.

Eine erhöhte Aktivität der GPX liegt laut SATTLER (2001) bei Alloxandibetes bei Hunden, Herzinfarktpatienten und nach Knochenmarktransplantation vor.

Ein Vorteil der Messung der Aktivität der GPX ist die Stabilität der Enzyme. Bei minus 20° Celsius. ist die GPX 112 Tage stabil. Werden die Proben bei minus 70° Celsius gelagert, so ist die GPX über 21 Monate stabil. Zudem werden immer neue Methoden ausgearbeitet, den antioxidativen Status nicht nur anhand eines Parameters sondern möglichst im Ganzen zu bestimmen. Aufgrund der unterschiedlichen Eigenschaften und Lokalisationen der Antioxidantien, ist dies jedoch nur eingeschränkt möglich (SATTLER 2001).

Als eine weitere Möglichkeit zur Messung der antioxidativen Kapazität grundsätzlich, beschreiben PADILLA-ZAKOUR (2003), sowie HADLEY, CLINTON und SCHWARTZ (2003) Untersuchungen von Futterbestandteilen, Früchten und Gemüse durch Photochemolumineszenz.

In der hier vorliegenden Arbeit wird die Messung der wasserlöslichen Antioxidantien (ACW), speziell der GPX, und der fettlöslichen Antioxidantien (ACL), neben anderen Blutparametern beschrieben.

2.1.9 Krankheiten verursacht durch Antioxidantienmangel bzw. vermehrter Radikalbildung bei Milchkühen.

In der Veterinärmedizin wurden in den letzten Jahren die Aktivitäten auf dem Gebiet der Radikalforschung verstärkt. In der Rinderforschung bezog sich die Untersuchung des antioxidativen Status vor allem auf den Zeitraum um die Geburt herum (SATTLER 2001).

Die Milchproduktion pro Kuh hat sich in den letzten Jahrzehnten erhöht. Damit haben sich die Fütterung und das Management verändert (u.a. weniger Weidehaltung und mehr Laufstallhaltung). Es wurden dabei verfeinerte Methoden zur Ermittlung des Vitaminbedarfs entwickelt. Die Messung der Immunkompetenz kann als Parameter für die Bestimmung einiger Vitamine nützlich sein (WEISS 1998).

Beispiele für einen Mangel von Antioxidantien und den sich daraus ergebenden Konsequenzen für die Gesundheit und die Leistung von Milchkühen sind im Folgenden aufgeführt:

Selenmangel beim Rind

Selen ist Bestandteil von Selenoproteinen und Glutathionperoxidasen. Eine Reihe von Erkrankungen zeigen eine Imbalance der Pro-/Antioxidantienhomöostase. In den meisten Fällen verbunden mit einer Verminderung des Selengehaltes im Serum/Plasma. Somit kann der Selengehalt in Serum/Plasma/Vollblut indirekt zu einer Aussage über den oxidativen Stress führen (WINNEFELD 1997).

ROTRUCK et al. (1973) schreiben, dass bei einem Selendefizit die Glutathionperoxidase nicht in der Lage ist, die Erythrozyten gegen oxidative Schäden zu schützen.

Bei Se-Mangel fällt die Aktivität der GPX im Blutplasma ab. Von verschiedenen Autoren wurde beschrieben, dass eine Erhöhung des Selenspiegels im Blut zu einem Anstieg der GPX-Aktivität der Erythrozyten führt. Die Selenkonzentration im Blut korreliert stark ($r=0,97$) mit der GPX-Aktivität bei Rindererythrozyten (ALLEN et al. 1975, THOMSON et al. 1976, KNAUER et al. 2003, ROWNTREE et al. 2004, CONTRERAS et al. 2005).

SIDDONS und MILLS (1980) schreiben, dass die Aktivität der GPX im Blut, Plasma und den Geweben von Kälbern der Rasse HF bei einer Fütterung mit geringer Se-Menge signifikant niedriger war als bei Tieren mit vergleichsweise Normalfütterung. Erythrozyten von Kälbern, die sowohl geringere Mengen an Se, als auch an Vitamin E bekommen, zeigen eine erhöhte Anfälligkeit für peroxidative Hämolyse. Das Messen der Blut-GPX-Aktivität und die Empfindlichkeit von Erythrozyten für peroxidative Hämolyse wäre damit eine differentialdiagnostische Möglichkeit zur Abklärung von z.B. subklinischem Se-Mangel.

Eine weitere Problematik, die sich bei Selen- und Vitamin E Mangel einstellen kann, ist die **paralytische Myoglobinurie des Rindes**. Dieses auch als exerzitionale Rhabdomyolyse benannte Leiden beruht sowohl auf mechanisch auslösenden Faktoren, als auch auf Fehlern in der Fütterung als prädisponierende Faktoren. Sie wird häufig durch eine Myoglobinurie begleitet. Vorausgegangen ist dieser Erkrankung meist eine bestandsweite Unterversorgung mit den Antioxidantien Selen und /oder Vitamin E. Die Folge dieser kombinierten Belastung und der Unterversorgung von Selen und Vitamin E als Antioxidantien, ist der mangelhafte Schutz der Myofibrillen vor allem der Skelett und Atmungsmuskulatur vor der schädigenden Wirkung von Radikalen. Es entstehen mehr oder weniger große multipel-disseminierte Bereiche der Degeneration und Nekrose. Die Tiere neigen dann zum Ausgrätschen in den Hintergliedmaßen oder „Abblatten“ in den Vordergliedmaßen durch Zerreißen der entsprechenden Muskelgruppen (SCHOLZ und STÖBER 2002).

Die **Weißmuskelkrankheit** betrifft 1-4 Monate alte Tränke- und Saugkälber, mitunter aber auch Feten und Neugeborene. Hauptursache ist auch hier eine qualitativ und quantitativ fehlerhafte Versorgung mit den Antioxidantien Selen und Vitamin E sowie einer Überversorgung mit mehrfach ungesättigten zu Peroxidation neigenden Fettsäuren (SCHOLZ und STÖBER 2002).

ROWNTREE et al. (2004) schreiben, dass Kälber, die von Muttertieren genährt werden, welche zuvor eine selenreiche Fütterung erhalten haben, eine erhöhte Se-Konzentration im Plasma aufweisen sowie eine erhöhte GPX-Aktivität zeigen.

HOSHINO et al. (1989) schreiben, dass die Weissmuskelkrankheit im Zusammenhang steht mit stoffwechselbedingter Muskelzerstörung verursacht durch ein Defizit an Tocopherol und Selen im Futter der Muttertiere.

Unter solchen Voraussetzungen ist das stoffwechselintensive Gewebe der quergestreiften Muskulatur des Bewegungsapparates, am Hals, Brustkorb, Herz und vorderem Verdauungstrakt nicht mehr genügend vor Peroxidation geschützt, was zu mehr oder weniger plötzlich und multipel einsetzender Myodegeneration führen kann (SCHOLZ und STÖBER 2002).

Mastitis beim Rind

Beim Schutz des Rindereuters spielen als Abwehrmechanismen u.a. antioxidativ wirksame Enzyme eine wichtige Rolle. MALBE et al. (2003) schreiben, dass bei Milchkühen mit niedrigerer GPX-Aktivität durch das Zufüttern von Selen die Abwehrmechanismen des Euters gefördert und die Gefahr einer Mastitis vermindert wird. Neben den zellulären und humoralen Abwehrfaktoren der Milch gibt es auch noch das Laktoperoxydase-Thiocyanat-peroxid-System (LPS). Es unterliegt jahreszeitlichen und fütterungsbedingten Schwankungsbreiten (WENDT et al. 1994).

KRISTENSEN et al. (2004) schreiben, dass vor allem die Konzentration von Lipidlöslichen Antioxidantien in der Milch durch die Ernährung beeinflussbar ist.

Als weitere Antioxidantien fungieren das Thiocyanat und das Laktoferrin (WENDT et al. 1994). MILLER et al. (1993) schreibt, dass beim Euterödem die präventiven und die kettenbrechenden Antioxidantien in Form von Vitamin E und Selen zusammenarbeiten. Die Effektivität solcher Systeme geht schnell verloren, wenn auch nur eine der beiden Komponenten fehlt.

Reperfusionsschäden nach einer Labmagenreposition bzw. nach einem Prolaps Uteri bei der Milchkuh

Nach operativen Eingriffen, wie z.B. der Reposition eines Prolaps uteri oder eines dislozierten Labmagens tritt bei Milchkühen teilweise anstelle der erwarteten Besserung eine Verschlechterung des klinischen Zustandes ein. Verursacht wird diese Verschlechterung des Zustandes eben durch sog. Reperfusionsschäden, d.h. eine vermehrte Radikalbildung infolge einer Ischämie bzw. eines anämischen Zustandes (FÜRL 1998). Infolge dieser Ischämie und der darauffolgenden Reperfusion des betreffenden Gewebes kommt es durch wieder einsetzende Durchblutung auch zu einer Anschwemmung toxischer Metabolite, die sich während der Minderdurchblutung in diesem Gewebe gebildet haben (GRACE 1994). Paradoxerweise führt damit eine Wiederherstellung der Blutversorgung eines ischämischen Gewebes somit zu weiteren Läsionen. Dieses Phänomen der Reperusionsverletzung ist definiert als eine Komponente der Gewebeerstörung, induziert durch die Reoxigenierung nach einer Periode der Ischämie (MOORE et al. 1995). Verschiedene Studien haben freie Sauerstoffradikale als Mediatoren der Reperusionskomponente identifiziert, welche die oben genannte ischämische Reperusionsverletzung verursachen (MCCORD 1985, HALLIWELL 1989, GRANGER 1988, REILLY 1991). Freie Radikale werden bereits früh nach der Reperfusion intrazellulär gebildet (MAXWELL 1995). Dabei ist der größte Schaden, verursacht durch diese freien Radikale, die Lipidperoxidation. Freie Sauerstoffradikale verursachen eine zelluläre Schädigung. Im Zuge dessen kommt es zu der o.g. Lipidperoxidation und weiter zu einer strukturellen und funktionellen Zerstörung der Zelle (KELLOG 1975).

Als systemische Konsequenzen können u.a. eine metabolische Azidose, eine Hyperkaliämie, eine Myoglobinämie, sowie eine renale Fehlfunktion, welche auch als myonephropathisches metabolisches Syndrom bezeichnet wird, auftreten (FÜRL 1998). Somit ist der antioxidative Status eines von einer Reperusionschädigung betroffenen Gewebes von besonderer Bedeutung für die lokale Körperabwehr im Kampf gegen dadurch freigesetzte Radikale (ISEKEL et al. 1999).

Labmagenverlagerung beim Rind

Die Labmagenverlagerung ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, deren genaue Entstehungsweise bis heute ungeklärt ist (FÜRL 2000). Die geburtsnahe Labmagenverlagerung wird als Teil des Fettmobilisationssyndromes angesehen (HOLTENIUS und NISKANEN 1995,

FÜRL 1997). Motilitätsstörungen des Labmagens, u.a. verbunden mit einer vermehrten Gasansammlung im Labmagen sind hauptverantwortlich für die Entstehung einer Verlagerung (DIRKSEN 1961, COPPOCK 1973, VÖRÖS und KARSAI 1987, GEISHAUER 1995, KÜMPER 1995, FÜRL, KRÜGER 2000)

Desweiteren sehen FÜRL und KRÜGER (2000) und FÜRL et al. (2000) als eine der Ursachen für die verminderte Labmagenmotilität die Akut-Phase-Reaktion bei endotoxämischen Zuständen an.

SATTLER (2001) schreibt, dass die Glutathionperoxidaseaktivität bei Rindern mit Labmagenverlagerung 3 – 4 Wochen nach Abkalbung tendentiell erhöht ist.

Als Präventionsmaßnahme dient die Versorgung von Rindern u.a. mit Ascorbinsäure, Tocopherol usw.. Solche Maßnahmen zeigen bei Labmagenverlagerungen erste Erfolge, was den antioxidativen und metabolischen Status der betroffenen Tiere angeht (FÜRL et al. 1999).

Endometritis beim Rind

Bei einer Endometritis ist das antioxidative System geschwächt durch einen Vitamin E- und Selenmangel. Dieser Mangel führt u.a. zu einer verminderten Uterusmotilität und somit zu der erhöhten Gefahr einer Retentio secundinarium (ROPSTAD et al. 1988). Schweregeburten können dabei ebenfalls häufig zu einer Endometritis führen (McEVOY und POLLOCK 1994).

Neben der verminderten Uterusmotilität als Ursache für eine Endometritis bei Milchkühen, gelten auch Leberfunktionsstörungen sowie die Ketose (DeKRUIF 1994) als weitere Ursachen. FÜRL (1989) schreibt, dass Leberfunktionsstörungen dabei auch als Folge von Geburtstockungen und Puerperalstörungen auftreten können.

Die Rolle der GPX als Antioxidans liegt in dem Zusammenspiel mit der Prostaglandinsynthese. Die GPX sorgt somit für die Membranintegrität auch in den Reproduktionsorganen (ROPSTADT et al. 1988). Aufgrund des niedrigen Selenstatus ist die GPX-Aktivität vermindert. Dies führt zu einer Stimulierung der Phagozytoseaktivität der neutrophilen Granulozyten. Die Lymphozytenfunktion ist dabei abgeschwächt (McEVOY und POLLOCK 1994).

Endometritiden treten häufig im Zuge einer Labmagenverlagerung auf (DIRKSEN 1961, GEISHAUER 1995). SATTLER (2001) fand heraus, dass Kühe mit einer linksseitigen Labmagenverlagerung signifikant häufiger (43,4%) gleichzeitig eine Endometritis aufwiesen, als Kühe mit einer rechtsseitigen Labmagenverlagerung (16,7%). MILLER et al. (1993) schreiben, dass das Zufüttern von Vitamin E und Selen zu einer Verminderung von Nachgeburtsverhaltungen führt und die Reproduktionsrate bei Rindern verbessert. KOLB (1990) schreibt, dass bei Rindern mit Nachgeburtsverhaltungen und Endometritiden der Gehalt an Ascorbinsäure deutlich herabgesetzt ist. Es ist dann notwendig, Ascorbinsäure zusammen mit den Vitaminen A, D und E zu zufüttern.

Stoffwechselstörungen des Rindes im peripartalen Zeitraum

DREPPER beschrieb bereits 1976, dass die **Ketose** eine der häufigsten und wichtigsten Stoffwechselerkrankungen bei Milchkühen. Durch eine Störung des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels kommt es gerade bei Hochleistungskühen zu einer Ketose, begleitet von einem Absinken des Glucosespiegels und einer Überproduktion von Ketokörpern. Die klinische Ketose tritt vorwiegend in der zweiten bis dritten Woche nach dem Kalben auf (MÜLLING 1970). Hochleistungskühe befinden sich in den ersten Wochen der Laktation in einer katabolen Stoffwechsellage. Diese beruht auf einer unvollständigen Anpassung der Biosyntheseleistung des mikrobiellen Stoffwechsels der Vormägen an den stark gestiegenen Milchdrüsenstoffwechsel (SEJRSEN und SORENSEN 1982). Weiter spielen bei der Entstehung der Ketose neben dem Laktationsstadium und der Milchleistung besonders die Fütterung, die Jahreszeit und das Alter eine wichtige Rolle (DREPPER 1976). Durch die gesteigerte Lipolyse wiederum und die nachfolgende Fettakkumulation in der Leber kommt es zum Vitamin E – und Selenmangel. Dieser Mangel führt zu einer starken Beeinträchtigung des antioxidativen Systems. Der erhöhte Malonyldialdehydwert bei den betroffenen Tieren lässt auf eine verstärkte Lipidperoxidation schließen (SATTLER 2001). Durch einen erhöhten Ca – Bedarf, vor allem bei der Produktion des Kolostrums, kommt es bei Milchkühen um den Zeitpunkt des Partus häufig zum sogenannten **Milchfieber** oder der **Gebärparese**. In dieser Situation ist der Ca-Bedarf höher, als die Zufuhr über das Futter. Eine wichtige Komponente der homöostatischen Kontrolle des extrazellulären Ca ist 1,25 - Dihydroxy-Vitamin D. Das Fehlen oder die mangelhafte Synthese dieses Vitamins, verursacht u.a. durch reaktive Sauerstoffspezies, gilt als eine der Hauptursachen für die Gebärparese (MILLER et al. 1993).

3 Tiere, Material und Methoden

3.1 Untersuchungsbetrieb und Tiere

Die Untersuchung erfolgte an Rindern der Rasse Schwarzbuntes Milchrind und Holstein-Friesian. Die Kühe wurden in Gruppen zu je 80 Tieren in einem Boxenlaufstall mit Spaltenboden, Schwerkraftentmistung und Schwerkraftentlüftung gehalten.

Ab der dritten Woche ante partum lagen sie in Gruppen bis zu zehn Tieren auf Stroh.

Der Leistungsquerschnitt der untersuchten Milchkühe ist in Tab. 4 wieder gegeben.

Tab. 4: Charakteristik der untersuchten Milchkühe einer intensiv geführten Rinderanlage im Untersuchungszeitraum vom 15. Jan. bis zum 03. Dez. eines Jahres.

Milchkühe	
Anzahl der Tiere	N = 870
Alter der Tiere	ca. 2-5 Jahre
Laktationszahl	bis zur 3. Laktation
Durchschnittliche Milchleistung (kg)	Gruppe I: 7230 Gruppe II: 8044
Laktationsdauer (in Tagen)	305 Tage

3.2 Versuchsanordnung

In dem Zeitraum vom 15. Januar bis zum 3. Dezember eines Jahres wurden bei 90 hochleistenden Milchkühen einer intensiv geführten Rinderanlage Stoffwechseluntersuchungen durchgeführt. Es handelte sich dabei um einen Bestand mit insgesamt 870 Tieren, welche in Laufstallhaltung gehalten wurden.

Die zu untersuchenden Milchkühe wurden in zwei Gruppen von jeweils zehn Tieren eingeteilt.

In der ersten Gruppe wurde immer dasselbe Tier an fünf verschiedenen Terminen untersucht:

1. zu Beginn des Trockenstellens (ca. 4-6 Wochen ante partum)
2. eine Woche ante partum
3. ein bis zwei Wochen post partum
4. vier Wochen post partum
5. acht bis zwölf Wochen post partum

Die Probanden der zweiten Gruppe wurden alle sechs Wochen untersucht. Bei jeder Messung wurden andere Milchkühe kontrolliert, welche sich zwei bis vier Wochen post partum befanden. In Gruppe II ging es vor allem darum, unterschiedliche Tiere zu einem festen Zeitpunkt im Jahresverlauf zu untersuchen.

3.3 Fütterung

Die Tiere wurden nach folgenden Kriterien in drei Leistungsgruppen unterteilt:

Leistungsgruppe 1: Frischmelker, besamte Kühe, Milchkühe im postpartalen Zeitraum, Jungkühe im Alter von 4 - 5 Monaten sowie Tiere mit Euter- oder Klauenkrankheiten.

Leistungsgruppe 2: Kühe, die sich in der 3. – 4. Woche ante partum, sowie 1. – 5. Tag post partum befinden.

Kühe mit einer Milchleistung unter 20 Liter pro Tag.

Leistungsgruppe 3: Milchkühe 7 bis 3 Wochen ante partum, sog. Trockensteher.

Kühe mit einer Milchleistung von unter fünf Liter pro Tag.

Die Fütterung erfolgte mit einem KEENAN Paddelmischer (14 m³) 2x täglich. Die Futterrationen werden dem Energiebedarf der jeweiligen Leistungsgruppen entsprechend angepasst. Die folgenden Tabellen 5, 6 und 7 geben eine Übersicht über die Futterzusammensetzung der einzelnen Leistungsgruppen.

Tab. 5: Rationszusammensetzung der Milchkühe der Leistungsgruppe 1 (Frischmelker, Kühe im postpuerperalem Zeitraum, Jungkühe sowie Tiere mit Euter- und Klauenkrankheiten) einer intensiv geführten Rinderanlage. Dargestellt ist die Futtermenge pro Tier und Tag.

Futterart	kg	TS (kg)	NEL (MJ)	Rp (g)	Ca (g)	Na (g)
Rapsextraktions-Schrot	2,00	1,76	11,54	698	12,4	0,24
Gerstenstroh	0,20	0,18	0,67	6,6	0,76	0,52
Gerstenschrot	4,00	3,52	29	416	2	1,4
Sojaextraktions-schrot	2,50	2,2	17,83	11,35	6,75	0,5
Anwelksilage (Gras)	6,50	2,28	13	0,36	14,95	2,6
Biertreber	5,00	4,5	24,75	1,135	19,5	/
Zuckerrübenpress -schnittel	7,00	1,4	10,64	161	10,5	0,7
Maissilage	20,00	6,4	42,4	540	22	2

Ergänzung: 0,05 kg Viehsalz, 0,15 kg Kalk und 0,15 kg Mineralstoffgemisch

Tab. 6: Rationszusammensetzung der Milchkühe der Leistungsgruppe 2 (4. Woche ante partum bis 5. Tag post partum) einer intensiv geführten Rinderanlage. Dargestellt ist die Futtermenge pro Tier und Tag.

Futterart	kg	TS (kg)	NEL (MJ)	Rp (g)	Ca (g)	Na (g)
Rapsextraktions- schrot	1,50	1,32	8,66	523,5	9,3	0,18
Gerstenstroh	1,00	0,88	3,35	33	3,8	2,6
Gerstenschrot	2,00	1,76	14,5	208	1	0,7
Sojaextraktions- schrot	2,50	2,2	17,83	11,35	6,75	0,5
Anwelksilage (Gras)	6,50	2,28	13	0,36	14,95	2,6
Biertreber	2,00	1,8	9,9	454	7,8	/
Zuckerrübenpress - schnitzel	7,00	1,4	10,64	161	10,5	0,7
Maissilage	15,00	4,8	31,8	405	16,5	1,5

Ergänzung: 0,05 kg Viehsalz, 0,08 kg Kalk und 0,12 kg Mineralstoffgemisch.

Tab. 7: Rationszusammensetzung der Milchkühe der Leistungsgruppe 3 (7 bis 3 Wochen ante partum) einer intensiv geführten Rinderanlage Dargestellt ist die Futtermenge pro Tier und Tag.

Futterart	kg	TS (kg)	NEL (MJ)	Rp (g)	Ca (g)	Na (g)
Rapsextraktions- schrot	0,60	0,53	3,46	209,4	3,72	0,07
Gerstenstroh	2,00	1,76	6,7	66	7,6	5,2
Anwelksilage (Gras)	11,00	3,85	22	626	25,3	4,4
Maissilage	10,00	3,2	21,2	270	11	1

Ergänzung: 0,10 kg Mineralstoffgemisch.

Die Zusammensetzung der Mineralstoffmischung war wie folgt:

22% Calcium-Natrium-Phosphat, 20% Natriumbicarbonat, 18% Weizengrießkleie, 13% Magnesiumoxid, 5% Natriumchlorid, 2% Zuckerrübenmelasse.

Als weitere Zusatzstoffe finden sich:

1 Mio. IE Vitamin A, 200000 IE Vitamin D3, 4500mg Vitamin E, 100000 mg Biotin, 7800 mg Mangan, 7500 mg Zink, 1500 mg Kupfer, 200 mg Jod, 50 mg Selen, 30 mg Kobalt.

Der prozentuale Anteil der Mineralstoffe insgesamt:

8,0% Calcium, 6,0% Phosphor, 8,5% Natrium, 10,0% Magnesium.

Die energiereichste Fütterung enthielt die Leistungsgruppe 1, gefolgt von der Leistungsgruppe 2.

Die Leistungsgruppe 3 erhielt die energieärmste Fütterung.

3.4 Untersuchungen und Probenentnahmen

3.4.1 Klinische Untersuchung

Zu Beginn jeder Messung wurden die Milchkühe in Gruppen angebunden. Zur klinischen Untersuchung gehörte die Adspektion der Tiere, d.h. ihr Verhalten, der Ernährungs- und Pflegezustand, Kot- und Harnabsatz sowie eventuell vorhandener Ausfluß. Desweiteren waren Haltung, Futterzusammenstellung und Klauenpflege von Bedeutung.

Die Schleimhäute am Maul, an den Augen sowie den Choanen wurden adspektorisch untersucht.

Die weitere klinische Untersuchung erfolgte nach der Vorlage des Untersuchungsganges laut JAKSCH und GLAWISCHNIG (1990). Die Ergebnisse wurden dabei schriftlich festgehalten und sind in Tabelle 8 aufgeführt.

Tab. 8: Klinische Parameter der Milchkühe der Leistungsgruppen 1-3 einer intensiv geführten Rinderanlage.

Parameter	Physiologischer Befund
Allgemeinverhalten	ruhig und aufmerksam
Ernährungszustand	Body condition score: 3 (gut) bis 3,5 (sehr gut)
Kotabsatz	Breiig
Vaginalausfluss	o.b.B
Eutergesundheit	adspektorisch und palpatorisch o.b.B.
Schleimhäute	Konjunktivschleimhaut: blassrosa Nasenschleimhaut: rosarot Maulschleimhaut: blassrosa
Kapillare Füllungszeit	< 3 Sekunden
Hautelastizität	Erhalten
Temperatur	38,3 – 38,8 ° C.
Blutangebot	Stauungsprobe an der V. jugularis: prompt
Lymphknoten	Bug- und Kniefaltenlymphknoten: o.b.B.
Puls	gleichmäßig, regelmäßig, Frequenz: 60-68/min. Gefäß gut gefüllt und gespannt.
Atmung	Atemfrequenz: 10-30/min, costoabdominaler Typ, gemischtes Atemgeräusch
Herz	gleichmäßig, regelmäßig

Auskultation des Pansens	Frequenz: 5/3 min., kräftig und auslaufend
Labmagenproben	Perkussion- und Schwingauskultation negativ

Die klinische Untersuchung der Milchkühe aller drei Leistungsgruppen ist als ohne besonderen Befund zu bezeichnen.

3.4.2 Blutparameter

3.4.2.1 Probenentnahme

Die Probenentnahmen erfolgten jeweils zwischen 16⁰⁰ - 18⁰⁰ Uhr vor der Abendfütterung und dem Melken. Die Entnahme der Blutproben wurde mit den Einmalkanülen Sterican® der Firma Braun Melsungen AG (Melsungen) aus der Vena jugularis externa in Serum-, EDTA- und Heparinröhrchen der Firma Sarstedt (Nümbrecht) vorgenommen.

3.4.2.2 Probenaufbereitung und Untersuchung

Für die Messung der Glutathionperoxidase (GPX) wurde das Blut der Heparinröhrchen im Verhältnis 50 µl Blut zu 2000 µl Verdünnungslösung 10 Minuten lang gemischt. Das Blutlysate wurde auf zwei Eppendorfgefäße aufgeteilt und bei –18°C bis zur Messung aufbewahrt.

Nach Anfertigung des Blutausriches wurde der Rest des EDTA-Blutes im Kühlschrank bei –4° C bis zur Bestimmung des Hämatokrits und der Leukozytenzählung aufbewahrt.

Die Serumröhrchen wurden innerhalb von 4 Stunden nach der Entnahme bei 2400 g für 10 Minuten zentrifugiert. Das überstehende Serum wurde in Eppendorfgefäße überführt und bis zur Messung bei –18°C gelagert.

3.4.2.3 Glutathionperoxidase (GPX)

Die Aktivität der Glutathionperoxidase wurde am heparinisierten Vollblut von insgesamt 90 Milchkühen bestimmt. Die Messung erfolgte mit dem Testsatz, Ransel Glutathionperoxidase®, der Firma Randox. Die Glutathionperoxidaseaktivität wurde dabei mit der UV-Methode nach PAGLIA und VALANTINE (1967) ermittelt, beschrieben in RICE und BLANCHFLOWER (1986).

Der Blutprobe wurde einem Reagentiengemisch zugefügt, welches Glutathion, Glutathionreduktase und NADPH enthält. Anschließend wurde Cumen-Hydroperoxid hinzugefügt. Die GPX der Blutprobe katalysiert die Oxidation von Glutathion durch Cumen-Hydroperoxid, wobei das oxidierte Glutathion in Gegenwart von Glutathionreduktase sofort reduziert wird und NADPH zu NADP oxidiert wird.

Der NADPH – Verbrauch wird photometrisch durch Extinktionsmessungen bei 334 nm und einer Temperatur von 37°C bestimmt als ein Maß für die Glutathionperoxidaseaktivität.

Unter Berücksichtigung der Verdünnung wird die Aktivität der GPX in U/mg Hämoglobin berechnet.

3.4.2.4 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW)

Die Konzentration der wasserlöslichen Antioxidantien wurde im Blutserum untersucht. Die Bestimmung erfolgte mit dem Gerät PHOTOCHEM und den dazu gehörigen Testkits der Firma ANALYTIK JENA AG (Jena). In Folge einer optischen Anregung durch Belichtung einer Photosensitizer-Substanz werden sog. Messradikale, Superoxidanionradikale, erzeugt. Durch die Reaktion der Antioxidantien der Probe mit den Radikalen werden diese zum Teil eliminiert. In einer Messküvette wurde die durch die verbleibenden Radikale erzeugte Lumineszenz einer Detektorsubstanz gemessen und damit die Antioxidantienmenge in der Probe quantifiziert.

Durch einen Vergleich mit einem Standard (Erstellung einer Eichkurve mit Ascorbinsäure) kann die Quantifizierung in äquivalenten Einheiten des Standards angegeben werden.

Das durch die Lumineszenz erzeugte Lichtsignal wurde über einen Zeitraum von 3 Minuten hinweg verfolgt.

3.4.2.5 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL)

Die Konzentration der lipidlöslichen Antioxidantien wurde anhand von Blutserum untersucht. Um sie zu extrahieren, wurden die zu untersuchenden Proben mit Ethanol und Hexan verdünnt. Danach wurde die Verdünnung zentrifugiert und das Hexan mittels gasförmigen Stickstoffs verdampft. Zum lösen der Antioxidantien wurde Ethanol verwendet. Die Bestimmung erfolgte mit Testkits und dem Gerät Photochem der Firma Analytic Jena AG (Jena). Das Messprinzip entspricht dem der wasserlöslichen Antioxidanten (**siehe 3.4.3.5**).

3.4.2.6 Hämatologische und klinisch chemische Parameter

Tabelle 9 gibt eine Übersicht über die im Labor der Medizinischen Tierklinik Leipzig ermittelten Laborparameter und der Nachweismethodik. Die Enzymaktivitäten wurden bei 37° ermittelt.

Tab. 9: Darstellung der klinisch-chemischen Parameter, deren Bestimmungsmethoden und dafür verwendete Geräte, Qualitätsangaben sowie Referenzbereiche.

	Parameter/Einheit	Material Geräte		Nachweismethode	VKS %	VKT %	Referenz- bereich
Häma- tologie	Erythrozyten in T/l	V	5	Hämatologieautomat Technicon H1 (Bayer)	0,86	1,72	5-10
	Hämatokrit in l/l				0,77	3,37	0,24-0,46
	Hämoglobin in mmol/l				0,66	0,90	5,5-8,1
	Thrombozyten in G/l				1,77	2,28	100-600
	Leukozyten in G/l				1,3	2,32	5-10
Energie- und Fettstoff- wechsel	Glucose in mmol/l	S	4	Hexokinase- Methode (1)	0,65	1,15	2,2-3,3
	Cholesterol in mmol/l			CHOD-PAP- Methode (1)	0,76	1,28	> 2,0
	Bilirubin in µmol/l			Jendrassik Graf – Methode (2)	0,5	2,14	< 5,3
	Betahydroxybutyrat in mmol/l			UV-Methode (2)	4,31	1,57	< 0,62
Eiweiß- stoff – wechsel	Protein in g/l	S	4	Biuret- Methode (1)	0,35	1,9	60-80
	Albumin in g/l			Bromcresolgrün- methode (1)	0,36	0,84	30-39
	Harnstoff in mmol/l			Kinetischer UV-Test (1)	2,36	3,63	2,5-5,0
	Lactat in mmol/l			Enzymat. UV- Methode (1)	0,64	1,84	0,5-2,0
Leber – Muskel – und Knochen- stoff- wechsel	GLDH in U/l	S	4	UV-Test; optimierte Standartmethode der DGKC (1)	0,50	2,07	< 30
	Aspartat-Amino- Transferase in U/l			Optimierte Standartmethode der DGKC (1)	0,50	2,51	< 80
	Creatininkinase in U/l			NAC-aktivierte, optimierte Standartmethode der DGKC (1)	0,49	1,64	< 250
Mineral – und Spuren – element- stoff- wechsel	Calcium in mmol/l	S	4	Mit o- Kresolphthalien (1)	0,41	1,21	2,3 – 2,8
	Pan in mmol/l			Molybdatreaktion (1)	0,60	1,75	1,55-2,29
	Magnesium in mmol/l			Mit Xylidylblau (1)	0,98	2,85	0,9-1,32
	Natrium in mmol/l		3	Ionensensitive Elektroden	0,31	0,76	135-157
	Kalium in mmol/l				0,59	1,45	3,9 – 5,2
	Chlorid in mmol/l		1	Coulorimetrische Titration	0,22	1,12	96 – 110
	Fe in µmol/l		4	Mit Ferrozin (ohne Enteweißung) (1)	0,60	2,23	13 – 33

1 = Roche Diagnostics GmbH Mannheim

1* = Ciba Corning Chlorid Analyser 925

2 = Fa. Randox

3 = KNa 2 RADIOMETER KOPENHAGEN

4 = Hitachi 704 (Roche Diagnostics Mannheim)

Material: S = Serum, V = Vollblut

VKS % = Präzisionskontrollen in der Serie in %

VKT % = Präzisionskontrollen von Tag zu Tag in %

3.5 Biostatistische Auswertungen

Die vorliegenden Ergebnisse wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5.1 statistisch bearbeitet. Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test modifiziert nach Shapiro-Wilkinson. Abweichungen von der Normalverteilung lagen in der Gruppe I (Beobachtung über den Laktationsverlauf) u.a. bei den wasserlöslichen Antioxidantien, der Glutathionperoxidase, den lipidlöslichen Antioxidantien und dem Bilirubin vor.

In der Gruppe II (Beobachtung über den Jahresverlauf) gab es Abweichungen von der Normalverteilung bei den wasserlöslichen Antioxidantien, der Glutathionperoxidase, den lipidlöslichen Antioxidantien und dem Bilirubin.

Als statistische Maßzahlen wurden bei der Normalverteilung die arithmetischen Mittelwerte (\bar{X}) sowie die Standardabweichungen ($\pm s$) berechnet. Während bei den nicht normalverteilten Werten die Medianwerte (x) mit 50% der Werte, sowie das 1. und 3. Quartil mit jeweils 25 bzw. 75% der Werte berechnet wurden.

Im Versuch der Gruppe I lagen verbundene Stichproben vor. Hier kamen bei den normalverteilten Parametern bei signifikanter Pillay-Spur und bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung der gepaarte t-Test und der Bonferroni-Test zur Anwendung. Bei den nichtnormalverteilten Parametern wurde mit dem Friedman-Test auf Signifikanz geprüft. Bei signifikantem Friedman-Test wurde der Paarvergleich mit dem Wilcoxon-Test durchgeführt.

Da bei Gruppe II unabhängige Stichproben vorlagen, wurde zur Signifikanzprüfung die einfaktorielle Varianzanalyse durchgeführt. Die Mittelwertvergleiche erfolgten mit dem Bonferroni-Test. Bei den nichtnormalverteilten Parametern wurde mit dem U-Test nach Mann und Whitney auf Signifikanz geprüft.

Die Berechnung der Zusammenhänge einzelner Parameter erfolgte mit dem Korrelationskoeffizienten nach Spearman.

Signifikante Unterschiede werden wie folgt charakterisiert:

$p < 0,05$: *

$p < 0,01$: **

Die graphische Darstellung erfolgt durch Säulendiagramme.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnis der klinischen Untersuchung

Die bei der klinischen Untersuchung relevanten Parameter sind in Tab. 8 auf Seite 51 aufgeführt. Sie ergaben bei allen Tieren einen physiologischen Befund.

4.2 Ergebnisse der Rationsberechnung

Die Ergebnisse der Rationsberechnung der unter 3.2 beschriebenen Leistungsgruppen sind in Tab. 10 aufgelistet.

Tab.: 10 Rationsberechnung der Leistungsgruppen 1-3

Parameter Tier / Tag	Leistungsgruppe 1 6 Tag pp – 7 Wo. ap	Leistungsgruppe 2 3 Wo. ap – 5 Tage pp	Leistungsgruppe 3 7 – 3 Wo. pp
TM in kg	23,4	17,3	9,7
NEL in MJ	158,8	123,8	55,0
nXP in g	4043,1	3173,4	1209,3
XP in g	4425,7	3415,5	816,0
RNB in g	100,1	74,6	-2,1
XS in g	4453,0	2836,9	1001,0
bXS in g	889,2	587,6	273,5
XZ in g	748,0	546,1	230,3
XF in g	3499,3	3394,6	3752,4
sXF in g	2686,2	2708,2	3037,7

4.3 Ergebnisse der labordiagnostischen Blutuntersuchung

Die Tiergesundheit von 10 Milchkühen der Gruppe I (Laktationsverlauf) sowie 75 Milchkühen der Gruppe II (Jahresverlauf) wurde anhand der hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter kontrolliert. Dabei wurden 9 Kühe aus der Gruppe II aufgrund Abweichungen des weißen Blutbildes (Leukozytenzahl > 11 G/l bzw. < 4,0 G/l) ausgeschlossen. Die in der Literatur angegebenen Referenzbereiche der einzelnen Laborparameter sind in der Tab. 9 auf Seite 54 zu entnehmen. Die in dieser Arbeit ermittelten Referenzbereiche der drei Hauptparameter (ACW, GPX und ACL) sind unter Punkt 4.4 in Tab. 10 auf Seite 57 dargestellt.

Die Darstellung der Parameter beider Gruppen zu den einzelnen Messzeitpunkten erfolgt als Median mit den entsprechend ersten und dritten Quartilen, da mehrheitlich keine Normalverteilung vorlag.

4.4 Referenzbereiche (Konfidenzgrenzen) der Parameter ACW, GPX, ACL

Tab.11: Konfidenzgrenzen für ACW, GPX und ACL.

		ACW	GPX	ACL
N	gültig	133	132	133
Perzentile	2,5	12,750	122,250	0,940
	97,5	141,600	628,375	45,460

Konfidenzgrenzen definieren den Bereich um einen statistischen Kennwert einer Stichprobenverteilung, in diesem Fall der drei Hauptparameter, mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (Mutungsintervall, Vertrauensintervall).

In der vorliegenden Arbeit ist dies der Bereich um den Medianwert einer Stichprobenverteilung, in dem mit einer 95%- Wahrscheinlichkeit der entsprechende Parameter der Population liegt.

4.5 Ergebnisse von Gruppe I (Peripartal 4-5 Woche ante partum bis 8-12 Woche post partum)

4.5.1 Klinische Untersuchung

Alle 10 Milchkühe waren klinisch unauffällig und gingen in die Untersuchung ein. Die Geburten verliefen normal, das Puerperium war im Zeitraum der durchgeführten Untersuchungen ungestört. Im Folgenden werden die Ergebnisse der überprüften Laborparameter dieser 10 Kühe aufgezeigt:

4.5.1.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW)

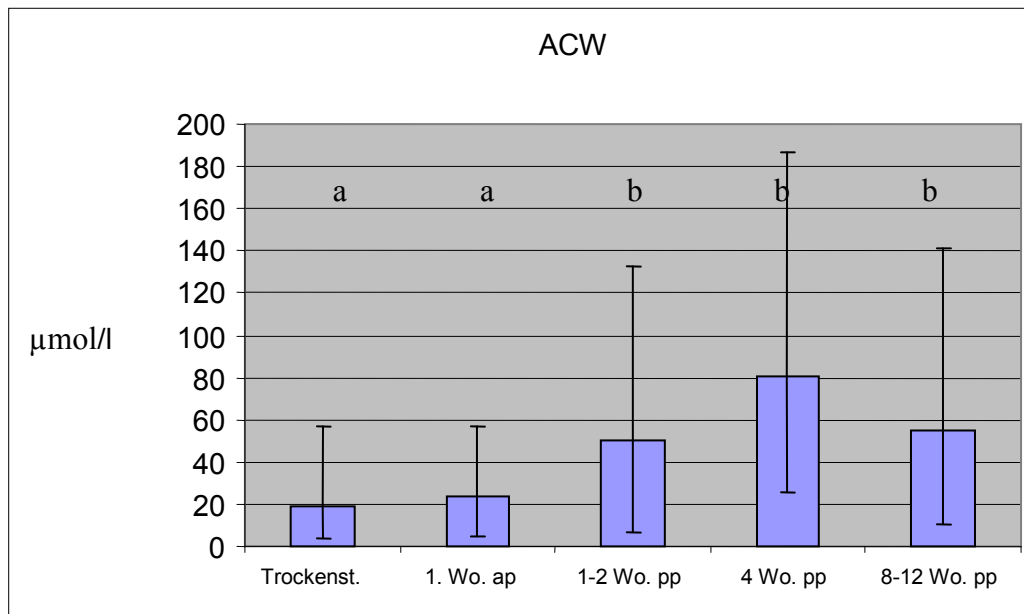


Abb. 1: Konzentration der wasserlöslichen Antioxidantien (μmol/l Serum) im peripartalen Verlauf bei Milchkühen (n=10) (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Konzentrationen der wasserlöslichen Antioxidantien (Abb. 1) sind zur Zeit des Trockenstehens mit 19 μmol/l sowie mit 24 μmol/l eine Woche ante partum signifikant niedriger als zu den postpartalen Zeitpunkten. Sie steigen in der postpartalen Phase signifikant an. Ein bis zwei Wochen post partum liegen sie bei 50 μmol/l und erreichen ihren Höchstwert mit 81 μmol/l vier Wochen post partum. Zwischen den geburtsfernen Zeitpunkten post partum waren keine statistisch gesicherten signifikanten Konzentrationsunterschiede mehr zu messen.

Die Korrelation zwischen der Konzentration der ACW und der Aktivität der GPX verhält sich signifikant negativ ($-0,53^{**}/p < 0,01$). Die Korrelation zwischen der ACW-Konzentration und Glucose ($0,53^{**}$), Natrium ($0,54^{**}$), Anzahl der Erythrozyten ($0,6^{**}$), Hämoglobin ($0,57^{**}$) sowie Hämatokrit ($0,57^{**}$) verhält sich signifikant positiv und zum Chlorid ($-0,73^{**}$) signifikant negativ.

4.5.1.2 Glutathionperoxidase (GPX)

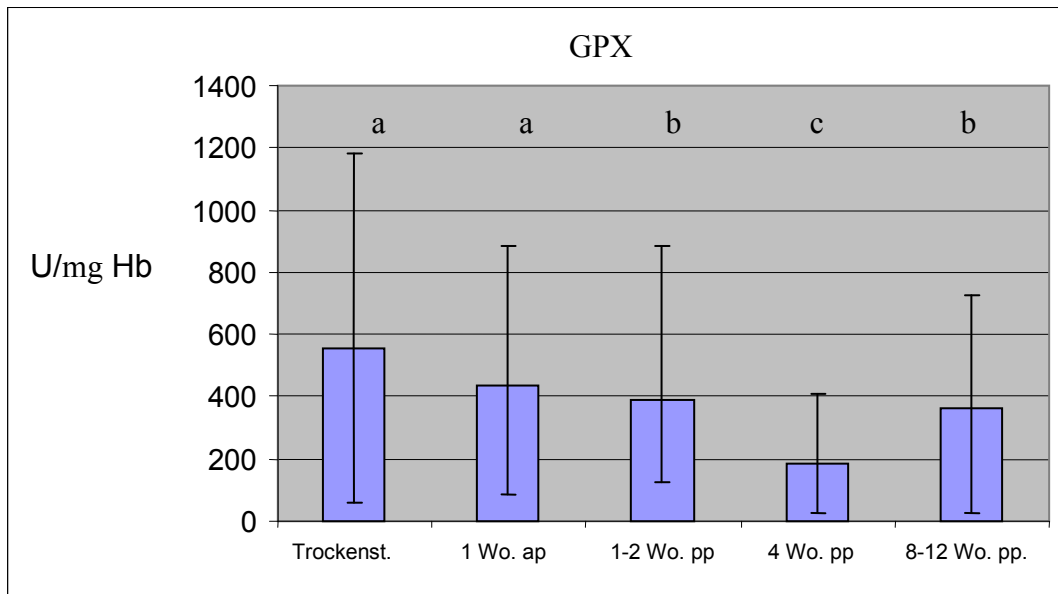


Abb. 2: Aktivität der Glutathionperoxidase bei Milchkühen (n=10) im peripartalen Verlauf gemessen in U/mg Hb, Vollblut (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die beim Trockenstellen ermittelte Aktivität der GPX (Abb. 2) von 552,5 U/mg Hb liegt signifikant über denen aller übrigen Entnahmezeitpunkte. Eine Woche ante partum sinkt die Aktivität auf 433,5 U/mg Hb ab und zwei Wochen post partum weiter auf 390 U/mg Hb. Ihren Tiefpunkt erreicht die GPX vier Wochen post partum mit einer Aktivität von 187,5 U/mg Hb. Diese Aktivität liegt signifikant unter denen aller anderen Entnahmezeitpunkte. In der achten bis zwölften Woche post partum steigt die Aktivität der GPX wieder auf 361 U/mg Hb signifikant an.

Die Korrelation zwischen der Aktivität der GPX und der Konzentration der ACW ist hochsignifikant negativ ($-0,53^{**}/p < 0,01$). Die Korrelation zwischen der Aktivität der GPX und der Konzentration von Bilirubin ist signifikant negativ ($p < 0,05$).

4.5.1.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL)

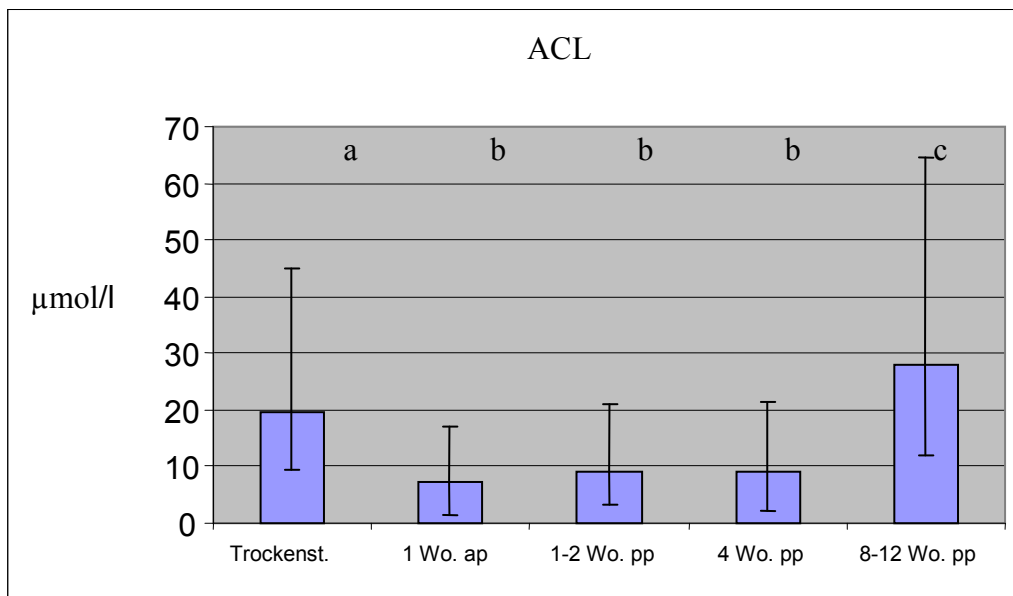


Abb. 3: Konzentration der fettlöslichen Antioxidantien ($\mu\text{mol/l}$ Serum) im peripartalen Verlauf bei Milchkühen ($n=10$) (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Konzentration der fettlöslichen Antioxidantien (Abb. 3) liegt zum Zeitpunkt des Trockenstellens mit $19,7 \mu\text{mol/l}$ signifikant höher als zu den Messungen ein bis zwei Wochen um den Partus herum mit $7,3$ bzw. $9 \mu\text{mol/l}$ und vier Wochen post partum mit $9,1 \mu\text{mol/l}$. Erst in der achten bis zur zwölften Woche post partum steigen die Konzentrationen der ACL wieder bis auf $27,8 \mu\text{mol/l}$ signifikant an.

Damit sind die Konzentrationen der ACL der partusnahen Zeitpunkte, eine Woche ante partum ($7,3 \mu\text{mol/l}$) bis vierte Wochen post partum ($9,1 \mu\text{mol/l}$), signifikant niedriger, als die Konzentrationen der partusfernen Entnahmen, Trockensteher ($19,7 \mu\text{mol/l}$), sowie acht bis zwölf Wochen post partum ($27,8 \mu\text{mol/l}$).

Positiv signifikante Korrelation der ACL beziehen sich auf Kalzium ($0,53^{**}$) und Cholesterol ($0,56^{**}$).

4.5.1.4 Harnstoff (Hst)

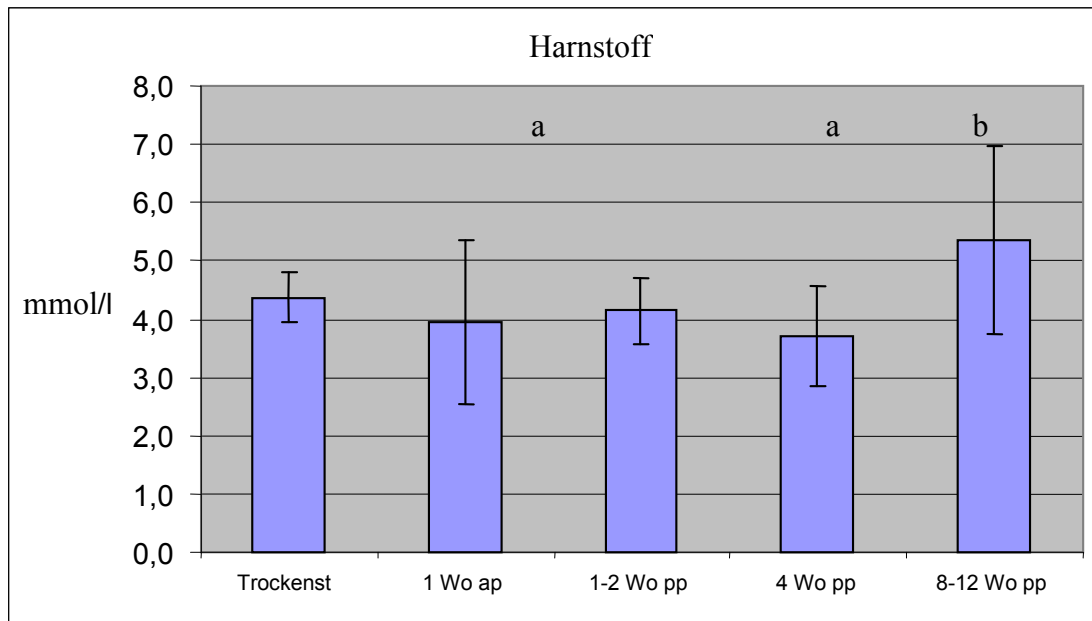


Abb. 4: Harnstoffkonzentration (mmol/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen im peripartalen Verlauf. (n=10) ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Harnstoffkonzentrationen (Abb. 4) im Serum der untersuchten Kühe liegen alle, bis auf den Zeitraum der achten bis zwölften Woche post partum, innerhalb der physiologischen Grenzen von 3,3 - 5,0 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005).

In der 8. bis 12. Woche post partum liegt die Konzentration mit 5,4 mmol/l oberhalb dieser Grenze und damit auch signifikant höher als zu den Entnahmezeitpunkten 1 Woche ante partum und 4 Wochen post partum.

4.5.1.5 Bilirubin (Bili)

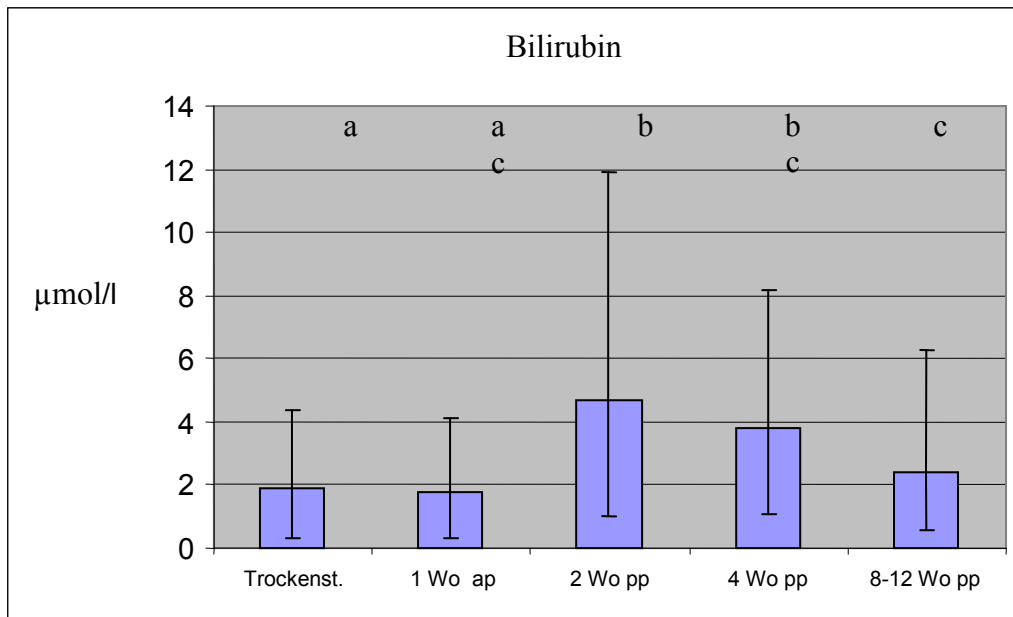


Abb. 5: Bilirubinkonzentration ($\mu\text{mol/l}$ Serum) im peripartalen Verlauf bei Milchkühen ($n=10$) (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Bilirubinkonzentration (Abb. 5) liegt im peripartalen Zeitraum zwischen 1,8 und 4,7 $\mu\text{mol/l}$. Die niedrigsten Konzentrationen wurden in der Zeit des Trockstellens mit 1,9 $\mu\text{mol/l}$ und eine Woche ante partum mit 1,8 $\mu\text{mol/l}$ gemessen. In der zweiten Woche post partum steigt die Konzentration dann mit 4,7 $\mu\text{mol/l}$ signifikant an. Vier Wochen post partum sinken die Konzentrationen signifikant auf 3,8 $\mu\text{mol/l}$, um dann in der achten bis zwölften Woche weiter auf 2,4 $\mu\text{mol/l}$ zu fallen.

Signifikante Korrelationen der Bilirubinkonzentration zur Creatinkinase (0,55**) und Aspartat Amino Transferase (0,69**) sind positiv, zu Eisen (-0,65**) und Albumin (-0,52**) negativ.

4.5.1.6 Aspartat Amino Transferase (AST)

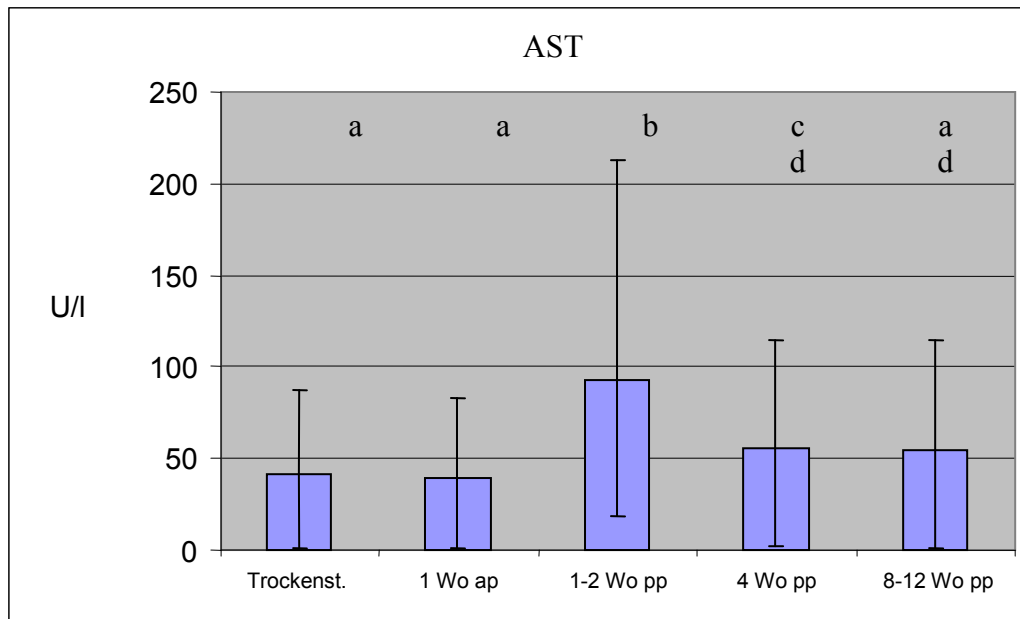


Abb. 6: Aktivität der Aspartat Amino Transferase (U/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen im peripartalen Verlauf (n=10) (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die AST-Aktivität der Kühe steigt, wie in Abb.6 dargestellt, im Median signifikant von 39 U/l 1 Woche ante partum auf 92,9 U/l post partum an. Die Aktivität liegt damit außerhalb der Toleranzgrenze von 80 U/l (KRAFT und DÜRR 2005). Ab der 4. Woche post partum kommt es wiederum zu einem signifikanten Aktivitätsabfall auf 56,2 U/l.

Die AST korreliert signifikant negativ mit Glucose (-0,61**) und Eisen (-0,56**) sowie signifikant positiv mit der Creatinkinase (0,58**) und Bilirubin (0,69**).

4.5.1.7 Cholesterol (Chol)

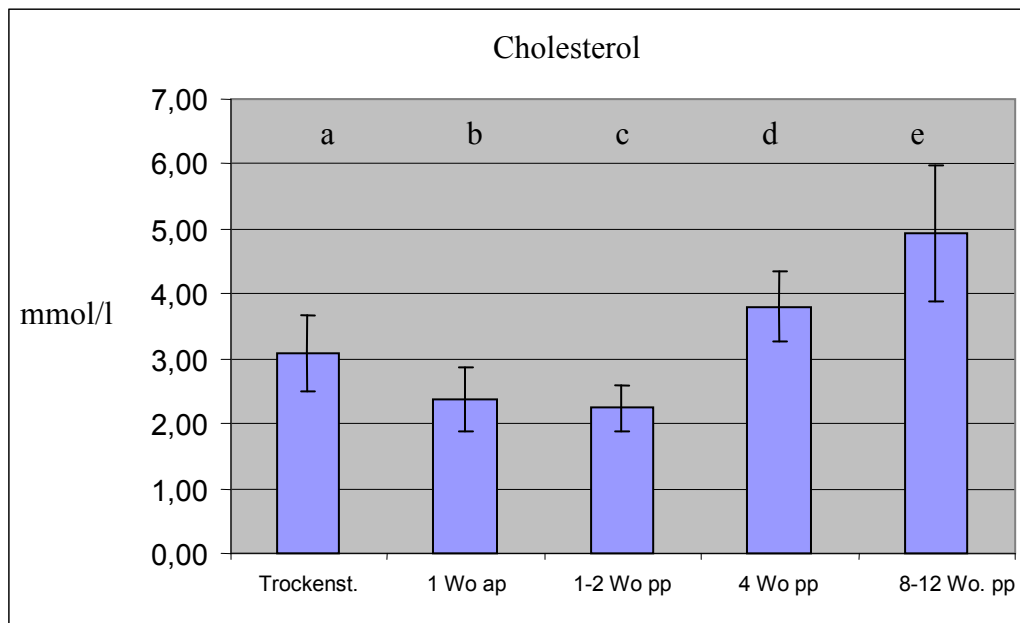


Abb. 7: Cholesterolkonzentration (mmol/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen im peripartalen Verlauf. (n=10) ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Cholesterolkonzentration (Abb. 7) lag im peripartalen Zeitraum vom Zeitpunkt des Trockenstellens bis zur 4. Woche post partum, mit 2,24 bzw. 3,81 mmol/l im physiologischen Bereich.

In der 8. – 12. Woche post partum wurde mit 4,94 mmol/l der höchste Wert erreicht. Er lag damit signifikant höher als alle anderen zu den verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Werte.

Negativ signifikante Korrelationen der Cholesterolkonzentrationen zu anderen klinisch-chemischen Blutparametern betreffen Natrium (- 0,527**), Hämoglobin (- 0,579**) und den Hämatokrit (- 0,576**). Zur Magnesiumkonzentration korreliert Cholesterol signifikant positiv (0,704**).

4.5.1.8 β – Hydroxybutyrat (BHB)

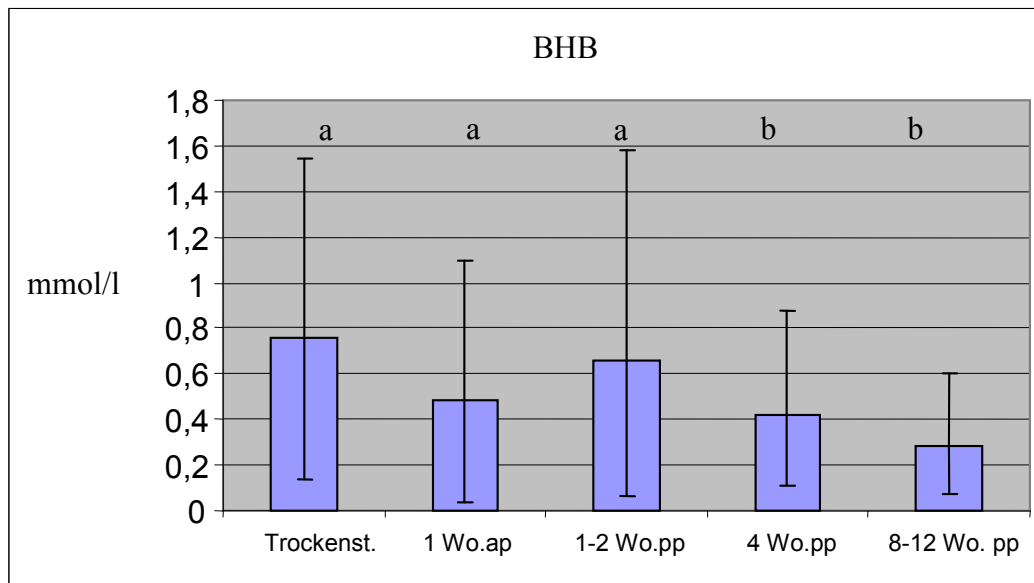


Abb. 8: β -Hydroxybutyratkonzentration (mmol/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen im peripartalen Verlauf. (n=10) (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Konzentration des β -Hydroxybutyrat (Abb. 8) liegt zum Zeitpunkt des Trockenstellens mit 0,76 mmol/l oberhalb des Referenzwertes von 0,62 mmol/l. Die Konzentration sinkt 1 Woche ante partum auf 0,49 mmol/l ab, um dann wiederum 1-2 Wochen post partum mit 0,66 mmol/l über die physiologische Grenze signifikant anzusteigen. Ab der 4. Woche post partum sinkt die Konzentration wiederum ab, um mit 0,29 mmol/l bei der 8.-12. Woche seinen Tiefststand zu erreichen.

BHB korreliert signifikant negativ zu Natrium (-0,6**) und positiv mit Hämoglobin (0,54**) und dem Hämatokrit (0,5**).

4.5.1.9 Albumin (Alb)

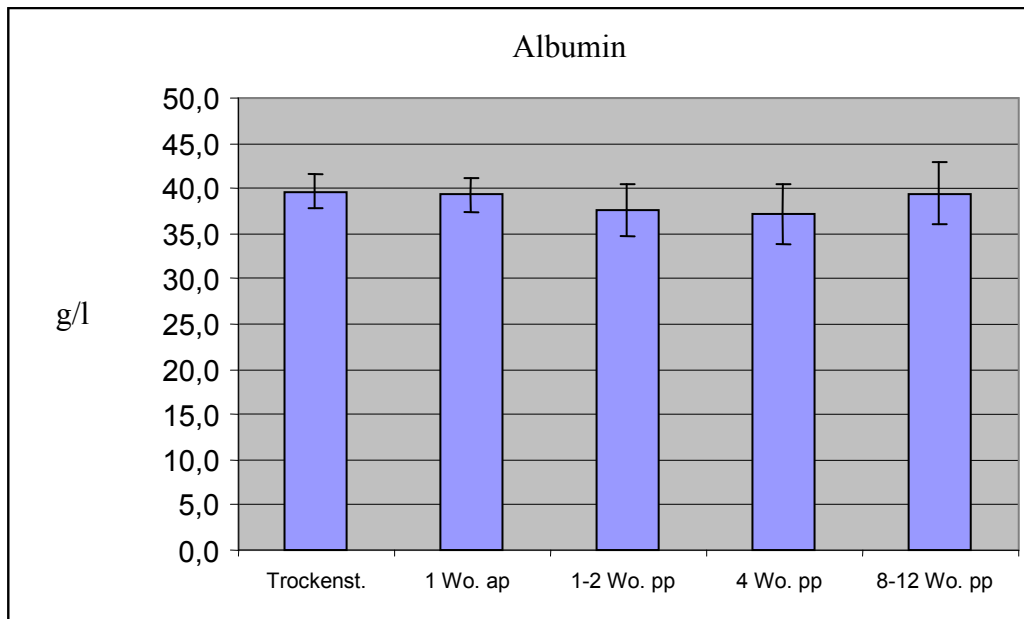


Abb. 9: Die Konzentration von Albumin (g/l Serum) im peripartalen Verlauf bei Milchkühen (n=10) ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Albuminkonzentration ändert sich im Entnahmezeitraum wenig. Die Konzentration sinkt über den Partus hinaus geringgradig ab und steigt zur achten bis zwölften Woche post partum wieder geringgradig an, ohne dass sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Entnahmen sichern lassen.

Die Korrelation zwischen der Konzentration des Albumins und der Bilirubinkonzentration verhält sich hoch signifikant negativ ($-0,52^{**}/p < 0,01$). Selbiges gilt auch für die Proteinkonzentration ($-0,53^{**}$). Die Korrelation zu Fe ($0,53^{**}$) und Cl ($0,55^{**}$) ist signifikant positiv.

4.5.1.10 Creatinkinase (CK)

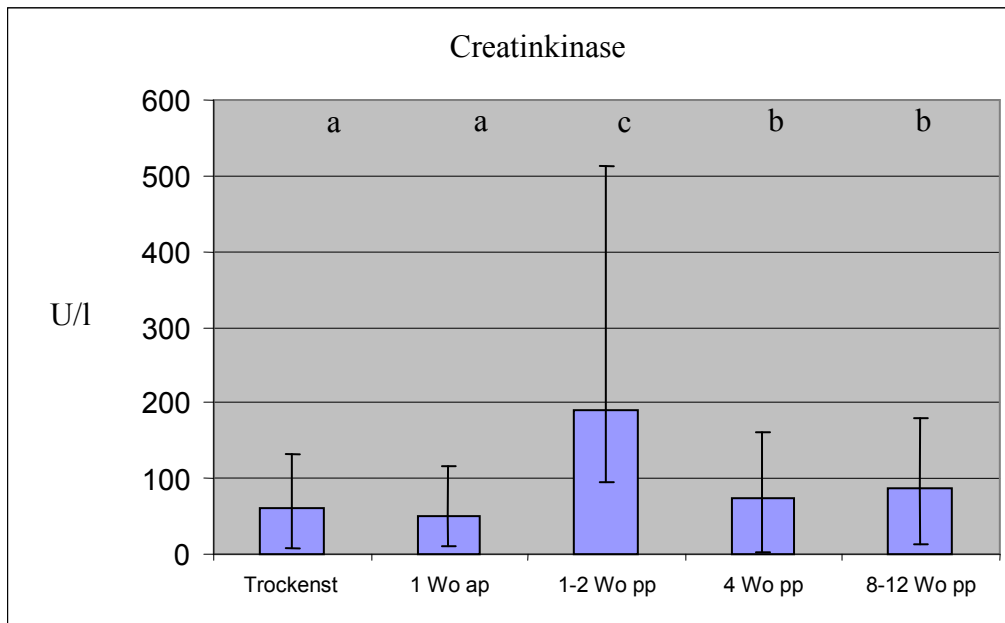


Abb. 10: Die Aktivität der Creatinkinase (U/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen im peripartalen Verlauf. (n=10) (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die CK-Aktivitäten (Abb. 10) liegen zu allen Entnahmezeitpunkten im physiologischen Bereich unterhalb von 200 U/l. Der höchste Wert der Aktivität liegt 1-2 Wochen post partum mit 189,05 U/l.

Die Creatinkinaseaktivität zeigt signifikant negative Korrelationen zu β -Hydroxybutyrat (-0,5**) und signifikant positive Korrelation zur Aspartat Aminotransferase Transferase Aktivität (0,58**) bzw. Bilirubinkonzentration (0,55**).

4.5.1.11 Anorganisches Phosphat (Pi)

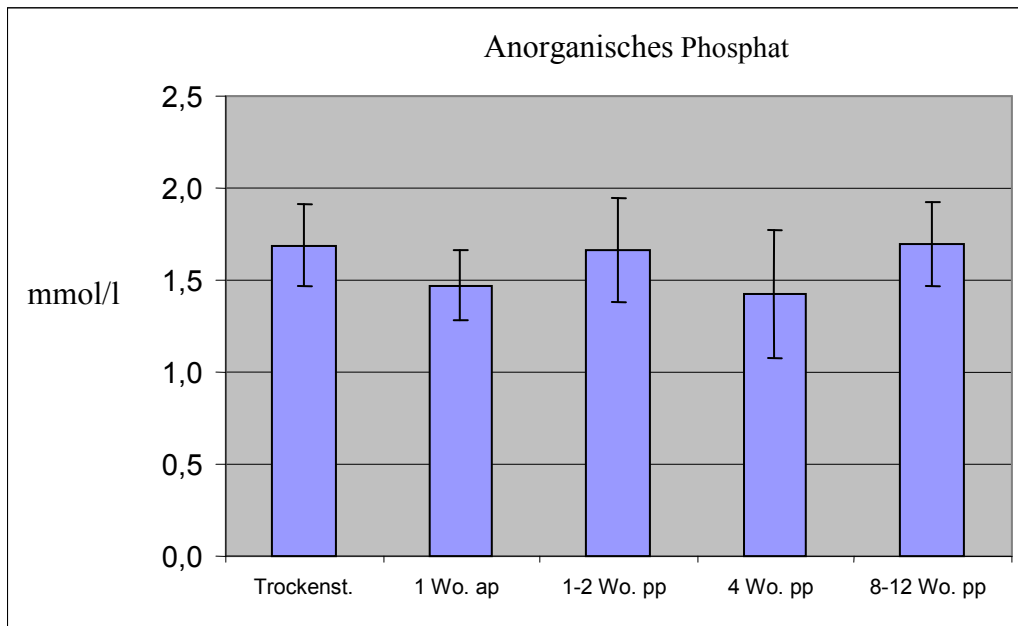


Abb. 11: Phosphatkonzentration (mmol/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen im peripartalen Verlauf (n=10) ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Konzentration des anorganischen Phosphates (Abb. 11) verhält sich über den peripartalen Verlauf hin gleichartig im unteren physiologischen Bereich von 1,6 – 2,3 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Es bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen an den verschiedenen Entnahmetagen.

4.5.1.12 Chlorid (Cl)

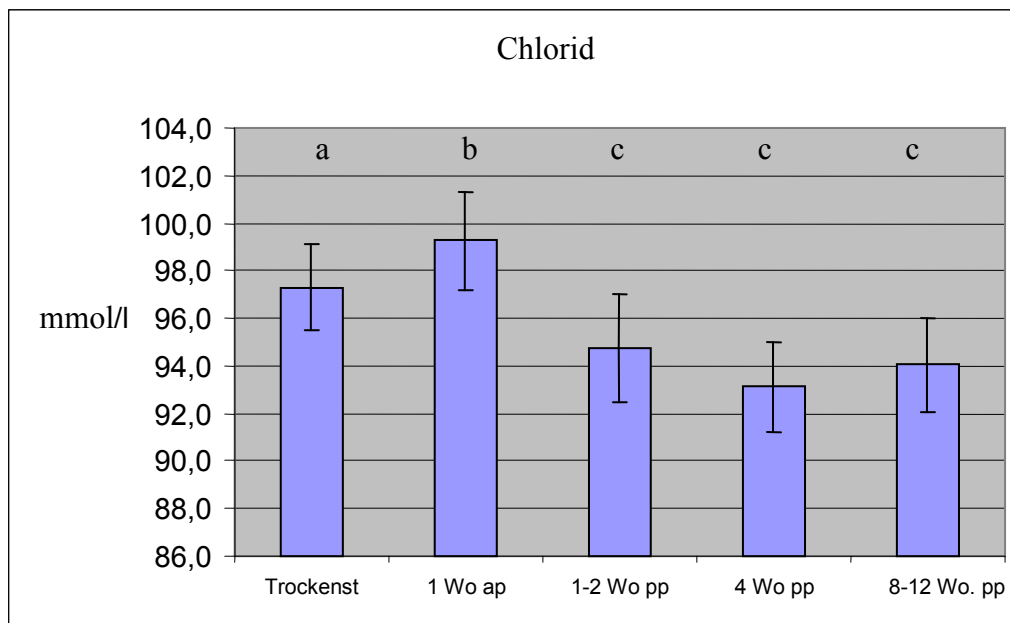


Abb. 12: Chloridkonzentration (mmol/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Kühen im peripartalen Verlauf (n=10) ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die physiologischen Grenzen der Chloridionenkonzentration (Abb. 12) im Serum bei Milchkühen liegen zwischen 95 und 110 mmol/l. Zum Zeitpunkt des Trockenstehens bis hin zur 2. Woche pp, lagen die Werte im physiologischen Bereich. Ab der 4. Woche bis zur 8. – 12. Woche post partum lagen die Werte unterhalb der physiologischen Grenzen.

Die Chloridionenkonzentration korreliert signifikant negativ zur Proteinkonzentration (-0,597**), zur ACW (-0,54**) und zur Thrombozytenkonzentration (-0,504**). Signifikant positive Korrelationen findet man bei der Glucosekonzentration (0,55**), dem Natrium (0,59*), den Erythrozyten (0,67**), Hämoglobin (0,65**) dem Hämatokrit (0,67**) und Eisen (0,51**).

4.6 Ergebnisse von Gruppe 2 (Jahresverlauf)

4.6.1 Stall- und Außentemperaturen im Jahresverlauf

Die Temperaturen im Stall (Mikroklima) und in der Umgebung (Makroklima) im Verlauf eines Jahres sind in Abb. 13 wiedergegeben.

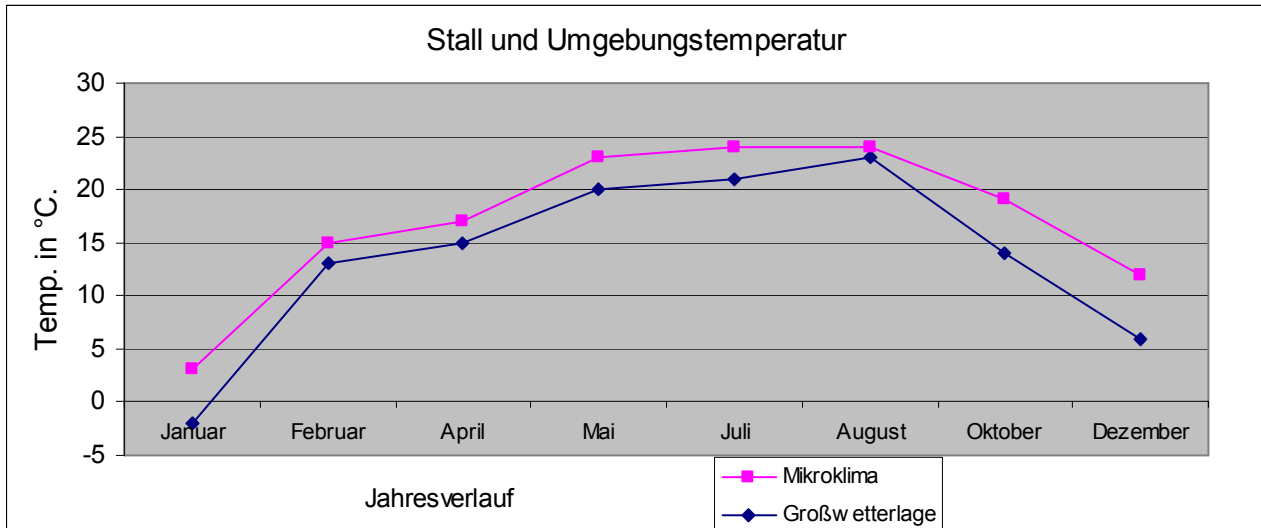


Abb. 13: Stall- (Mikroklima) und Außentemperaturen (Makroklima) während der Stoffwechseluntersuchung von 10 Milchkühen (1-2 Wo. pp) im Verlauf eines Jahres.

4.6.2 Klinisch – chemische Parameter

Die Anzahl der Milchkühe von Gruppe II wurde von ursprünglich 83 auf 75 Tiere reduziert. Es wurden 8 Tiere von der Untersuchung ausgeschlossen, da sie eine starke Abweichung des weißen Blutbildes aufwiesen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der überprüften Laborparameter von 75 Milchkühen aufgezeigt.

4.6.2.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW)

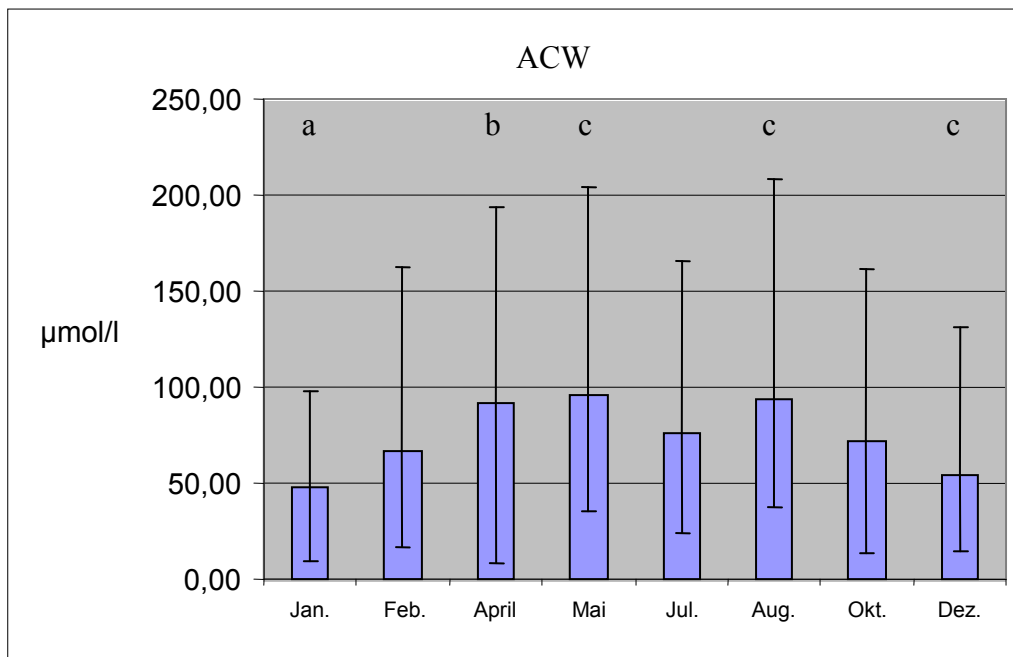


Abb. 14: Konzentrationen der wasserlöslichen Antioxidantien ($\mu\text{mol/l}$ Serum) im Jahresverlauf bei insgesamt 75 Milchkühen jeweils zwei bis vier Wochen post partum (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Entnahmezeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Konzentration der wasserlöslichen Antioxidantien (Abb. 14) liegt während des gesamten Untersuchungszeitraumes zwischen $48 \mu\text{mol/l}$ und $96 \mu\text{mol/l}$ (Mediane). Die Konzentration der ACW im Januar ist mit $48 \mu\text{mol/l}$ niedriger als zu allen anderen Messzeitpunkten. Sie ist signifikant niedriger als im April ($92,0 \mu\text{mol/l}$), Mai ($96,0 \mu\text{mol/l}$) und August ($94,0 \mu\text{mol/l}$).

Insgesamt steigen die Konzentrationen im Jahresverlauf von Februar mit $67,0 \mu\text{mol/l}$ bis Mai auf $96,0 \mu\text{mol/l}$ an. Ab August ($94,0 \mu\text{mol/l}$) sinken die Konzentrationen dann bis zum Dezember auf $54,00 \mu\text{mol/l}$ ab.

Die ACW korreliert signifikant positiv mit Laktat ($0,53^{**}$).

4.6.2.2 Glutathionperoxidase (GPX)

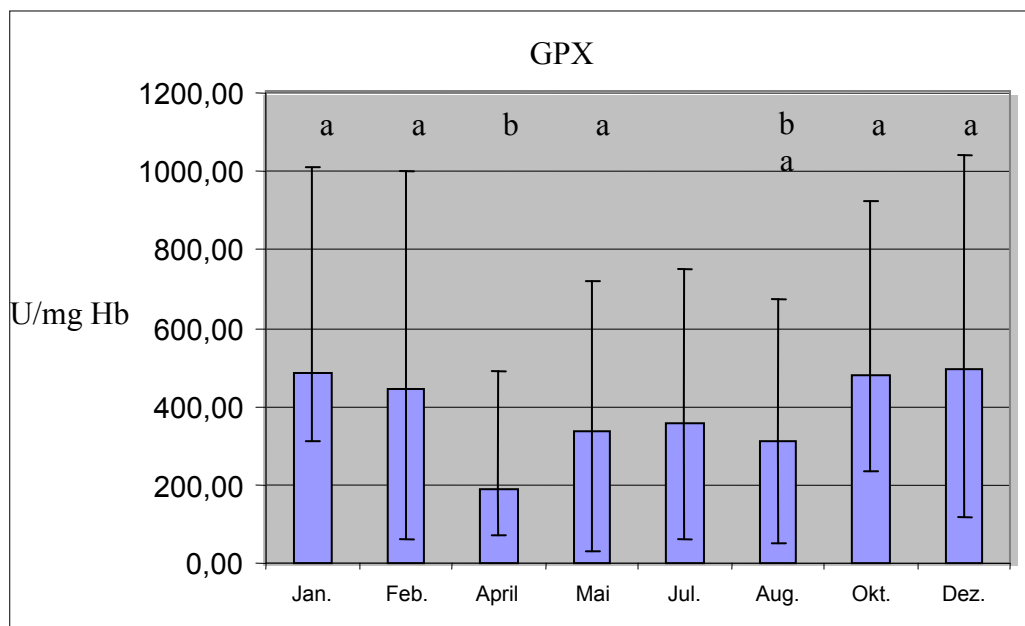


Abb. 15: Aktivität der Glutathionperoxidase (U/mg Hb) bei Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf jeweils zwei bis vier Wochen post partum (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Entnahmezeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Während der Verlaufsuntersuchung schwankt die Aktivität der Glutathionperoxidase (Abb. 15) zwischen 190,0 U/mg Hb und 493,0 U/mg Hb. Am Anfang des Jahres liegen die Aktivitäten im Januar und Februar mit jeweils 486,5 und 442,5 U/mg Hb signifikant höher als im April mit 190,0 μ mol/l. In diesem Monat liegen die Aktivitäten mit Abstand am niedrigsten. Die Ergebnisse im April unterscheiden sich damit auch signifikant von allen anderen im Diagramm dargestellten Entnahmezeitpunkten. Im Mai beginnen die Aktivitäten der Glutathionperoxidase wieder anzusteigen, um im Dezember dann den Höchstwert von 493,0 U/mg Hb zu erreichen.

Die Korrelation zwischen der Aktivität der GPX und der Konzentration der ACW sowie der Konzentration der ACL ist signifikant negativ ($p < 0,05$) bzw. hoch signifikant positiv ($p < 0,01$). Weitere signifikant positive Korrelationen betreffen die Proteine (0,29*) und das MCV (0,32*). Signifikant negativ korreliert die ACW-Konzentration mit Laktat (-0,38**) und MCHC (-0,48*).

4.6.2.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL)

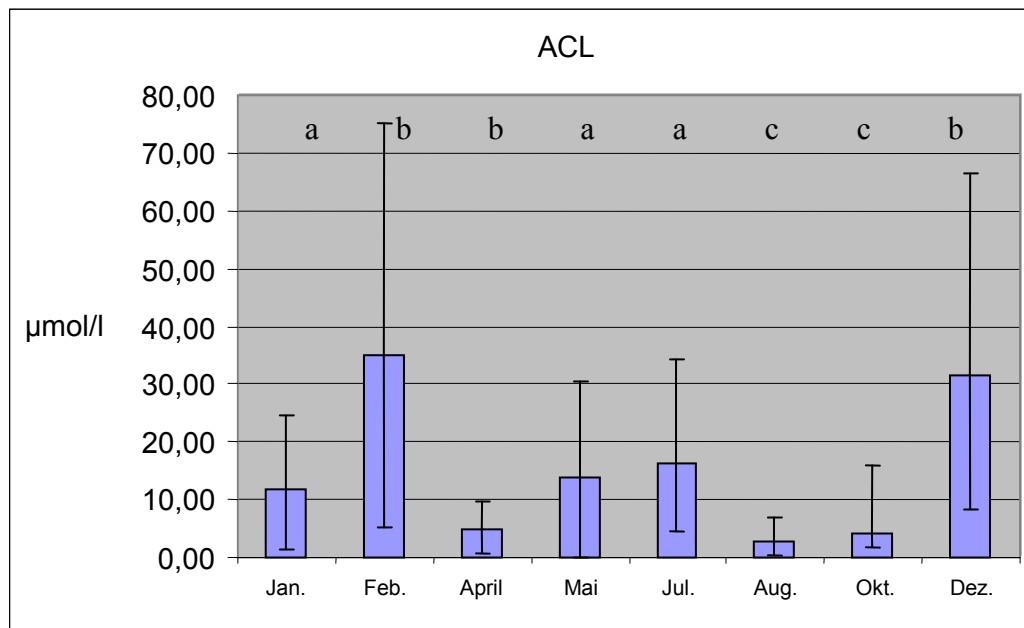


Abb. 16: Konzentrationen der lipidlöslichen Antioxidantien bei Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf jeweils zwei bis vier Wochen post partum (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Werte der fettlöslichen Antioxidantien (Abb. 16) schwanken während der Verlaufsuntersuchung zwischen den Medianen von 2,8 $\mu\text{mol/l}$ und 35,1 $\mu\text{mol/l}$. Die Konzentrationen im Februar und Dezember liegen mit 35,1 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 31,5 $\mu\text{mol/l}$ signifikant über denen, der Messung im Januar (11,8 $\mu\text{mol/l}$) sowie den Messungen von April (4,8 $\mu\text{mol/l}$) bis Oktober (4,0 $\mu\text{mol/l}$).

Die ACL korrelieren signifikant negativ mit MCHC (-0,65**).

4.6.2.4 Harnstoff (Hst)

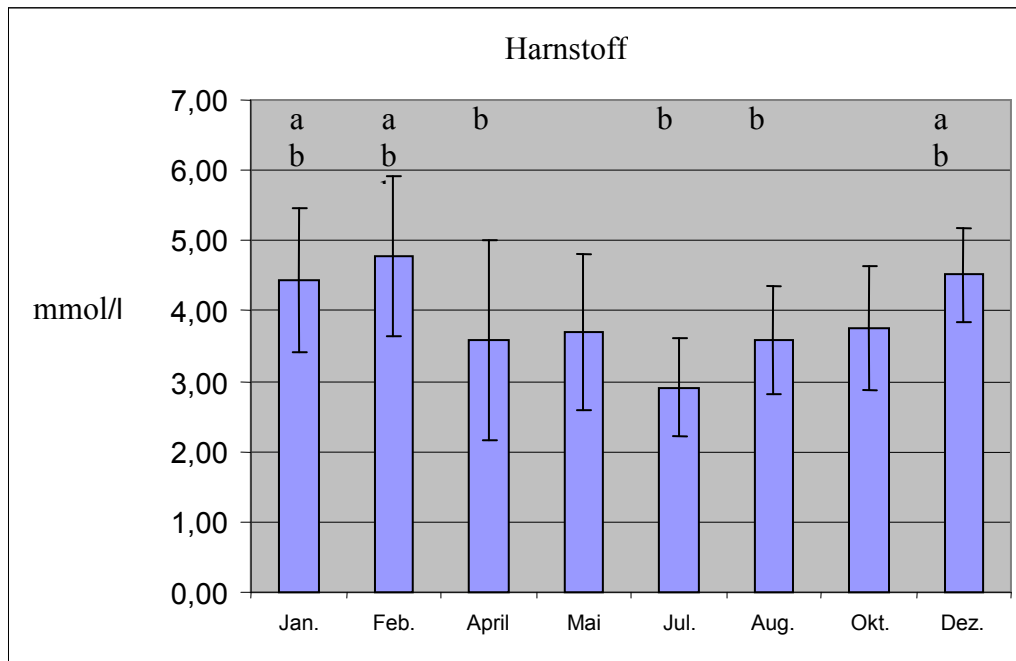


Abb. 17: Harnstoffkonzentration bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen (n=75) im Verlauf eines Jahres jeweils zwei bis vier Wochen post partum ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die in Abb. 17 dargestellten Harnstoffkonzentrationen liegen bis auf den Monat Juli alle in dem von KRAFT und DÜRR (2005) angegebenen Grenzwerten von 3,3 – 5,0 mmol/l.

Tendenziell wiesen die Kühe in den Sommermonaten niedrigere Harnstoffkonzentration auf.

Die Harnstoffkonzentration im Juli lag signifikant niedriger als im Januar, Februar und Dezember.

Die Harnstoffkonzentration korreliert signifikant negativ mit MCHC (-0,5**).

4.6.2.5 Bilirubinkonzentration (Bili)

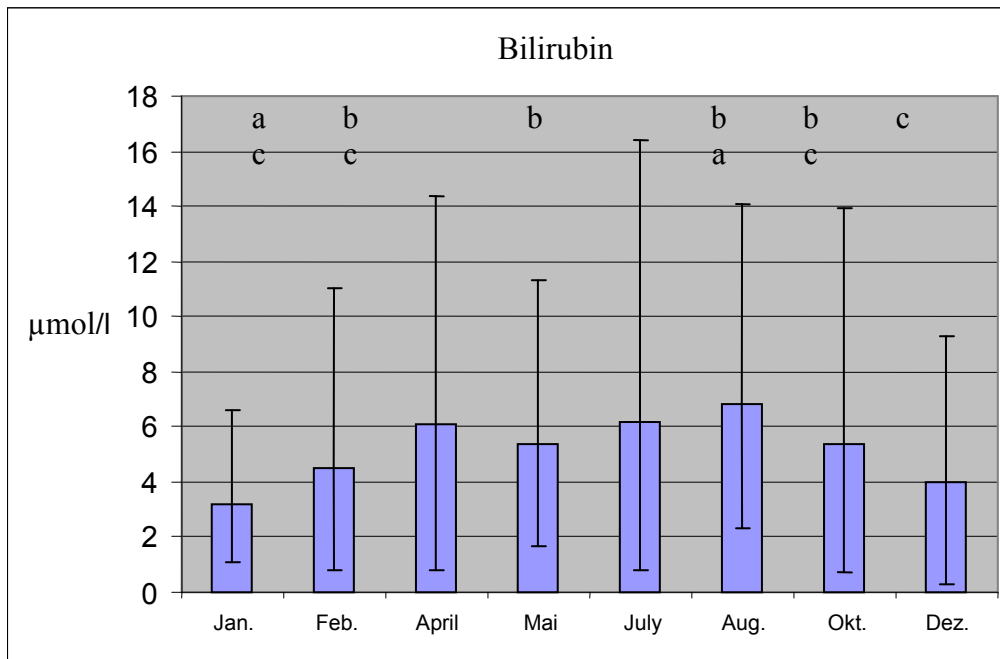


Abb. 18: Konzentration von Bilirubin ($\mu\text{mol/l}$ Serum) bei Milchkühen ($n=75$) im Jahresverlauf jeweils zwei bis vier Wochen post partum (Median, 1. u. 3. Quartil). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Entnahmezeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Bilirubinkonzentration schwankt im Verlauf eines Jahres betrachtet zwischen 3,2 und 6,8 $\mu\text{mol/l}$. Im Januar liegt die Bilirubinkonzentration mit 3,2 $\mu\text{mol/l}$ am niedrigsten und damit signifikant unter den Konzentrationen der Monate April (6,1 $\mu\text{mol/l}$), Juli (6,2 $\mu\text{mol/l}$), August (6,8 $\mu\text{mol/l}$) sowie Oktober (5,4 $\mu\text{mol/l}$). Die Konzentrationen steigen kontinuierlich über die Monate Februar (4,5 $\mu\text{mol/l}$) bis August (6,8 $\mu\text{mol/l}$) an. Mit 5,4 $\mu\text{mol/l}$ im Oktober sinken die Konzentrationen ab um im Dezember dann wieder bei 4,0 $\mu\text{mol/l}$ zu liegen.

4.6.2.6 Aspartat Amino Transferase (AST)

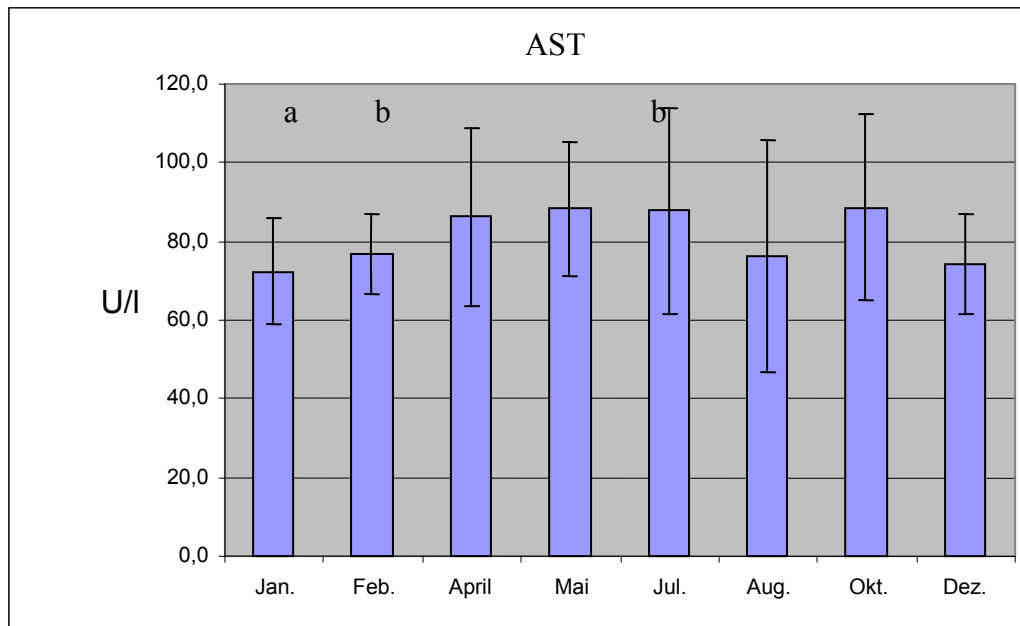


Abb. 19: Die AST-Aktivität bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen (n=75) im Verlauf eines Jahres jeweils zwei bis vier Wochen post partum (Median, 1. u. 3. Quartil) Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Entnahmezeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die AST-Aktivität liegt in den Monaten April, Mai, Juli und Oktober oberhalb der physiologischen Grenze von 80 U/l (KRAFT und DÜRR 2005).

Es erfolgt ein Anstieg ab April auf 86,2 U/l. Über die Sommermonate liegen dann, mit Ausnahme des August, alle Werte bei 87 – 88 U/l bis zum Oktober. Ab Dezember dann kommt zu einem Abfall der AST- Aktivität bis unterhalb der physiologischen Grenze.

4.6.2.7 Cholesterol (Chol)

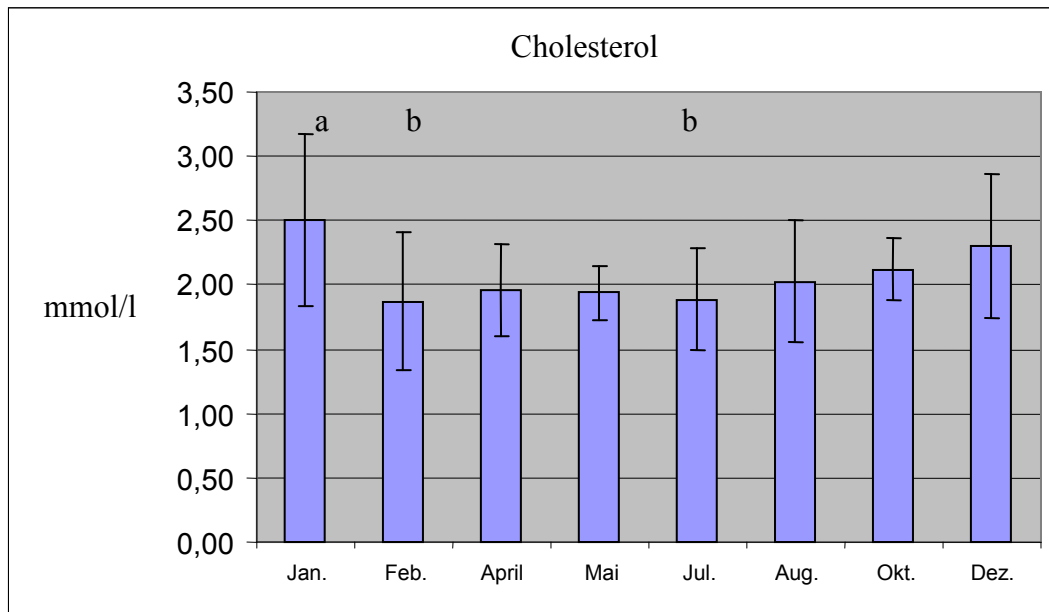


Abb. 20: Cholesterolkonzentration bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf jeweils zwei bis vier Wochen post partum ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Entnahmezeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Cholesterolkonzentration (Abb. 20) liegt in den Monaten vom August bis zum Januar im physiologischen Bereich von $> 2,0$ mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005).

Im Januar liegt der Wert mit 2,51 mmol/l signifikant höher als im Februar mit 1,87 mmol/l und im Juli mit 1,89 mmol/l.

Über den Jahresverlauf betrachtet, sinken die Werte in der Zeit vom Februar bis zum Juli auf unter 2,0 mmol/l hin ab um dann im August wieder kontinuierlich anzusteigen.

Die Cholesterolkonzentration korreliert signifikant positiv zur Natriumkonzentration ($0,9^*$).

4.6.2.8 β – Hydroxybutyrat (BHB)

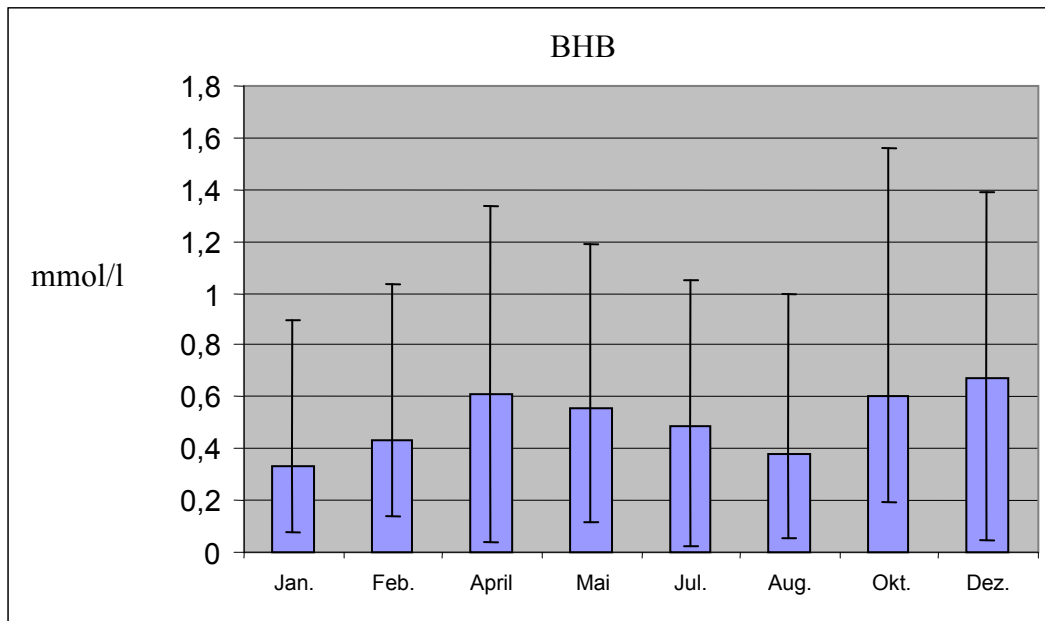


Abb.21: BHB – Konzentration bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf jeweils zwei bis vier Wochen post partum (Median, 1. u. 3. Quartil) Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die BHB-Konzentrationen (Abb. 21) im Dezember liegen mit 0,68 mmol/l oberhalb der physiologischen Höchstgrenze von 0,63 mmol/l FÜLL (1989).

Signifikante Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten waren nicht zu erkennen.

4.6.2.9 Albumin (Alb)

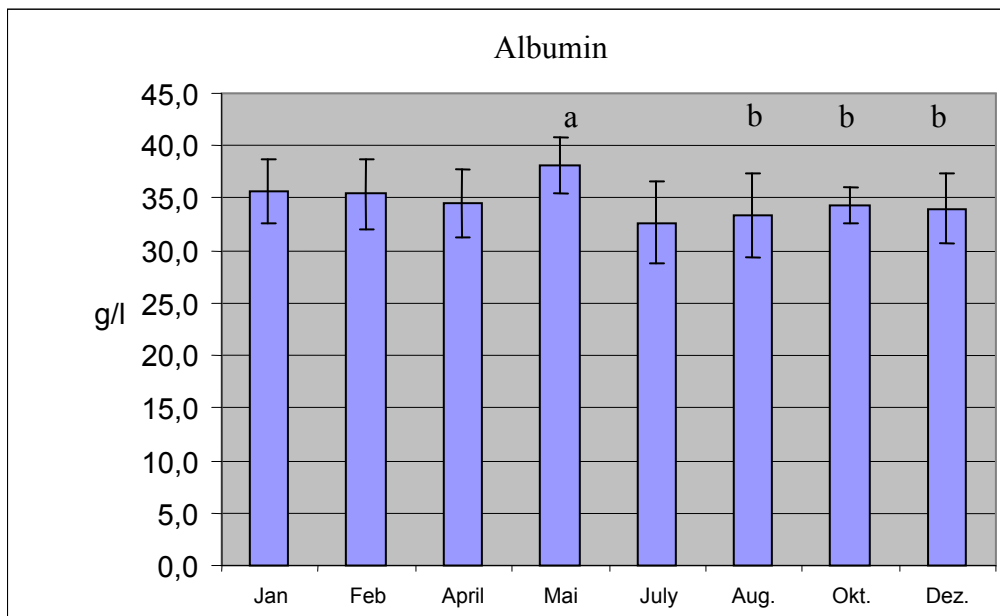


Abb. 22: Konzentration von Albumin (g/l Serum) bei Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf zwei bis vier Wochen post partum ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Albuminkonzentration (Abb. 22) liegt als Mittelwerte betrachtet im Jahresverlauf zwischen 33,4 und 38,1 g/l. Die Konzentrationen liegen im Mai mit 38,1 g/l signifikant höher, als die Albuminkonzentrationen im Juli mit 32,7 g/l, im August mit 33,4 g/l, im Oktober mit 34,3 g/l sowie im Dezember 34,0 g/l.

Die Korrelation der Albuminkonzentration zur Aktivität der SOD ist signifikant positiv (Anhang).

4.6.2.10 Creatinkinase (CK)

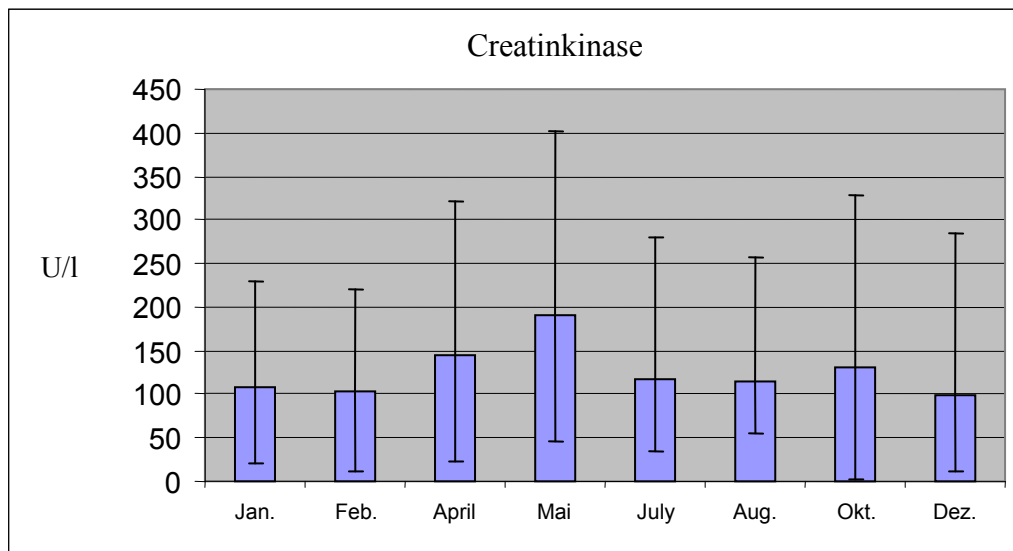


Abb. 23: Creatinkinaseaktivität (U/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf jeweils zwei bis vier Wochen post partum (Median, 1. u. 3. Quartil) Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Aktivität der Creatinkinase (Abb. 23) lag im gesamten Untersuchungszeitraum gesehen unterhalb der von KRAFT und DÜRR (2005) angegeben Grenze von 250 U/l. Zwischen den Entnahmezeitpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede in ihrer Aktivität.

Über das Jahr betrachtet, steigt die Aktivität des Enzyms bis zum Mai auf 194 U/l hin an, um danach wieder auf eine Aktivität von 114-131 U/l abzufallen. Die geringste Aktivität der Creatinkinase zeigt sich im Dezember mit 97 U/l.

4.6.2.11 Anorganisches Phosphat (Pi)

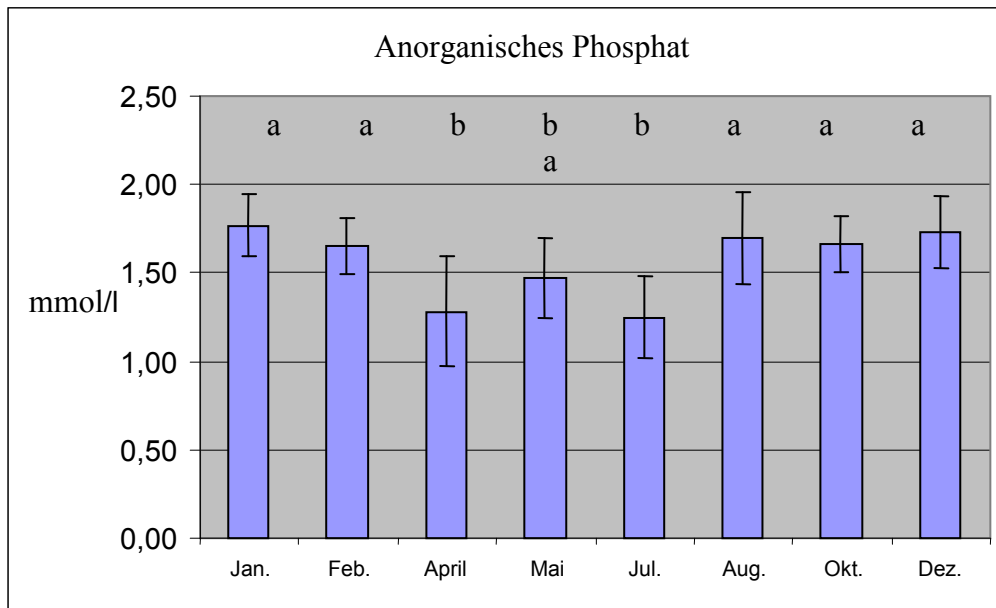


Abb. 24: Konzentration von anorganischem Phosphat bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf zwei bis vier Wochen post partum ($\bar{X} \pm s$). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Phosphatkonzentrationen befinden sich, wie in Abb. 24 dargestellt, im April, Mai und Juli unterhalb des physiologischen Bereiches von 1,6–2,3 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Die Konzentration im April ist signifikant niedriger als im Januar, Februar, August, Oktober und Dezember. Dasselbe gilt für den Monat Juli. Die Werte im Mai liegen signifikant niedriger als im Januar.

4.6.2.12 Chlorid (Cl)

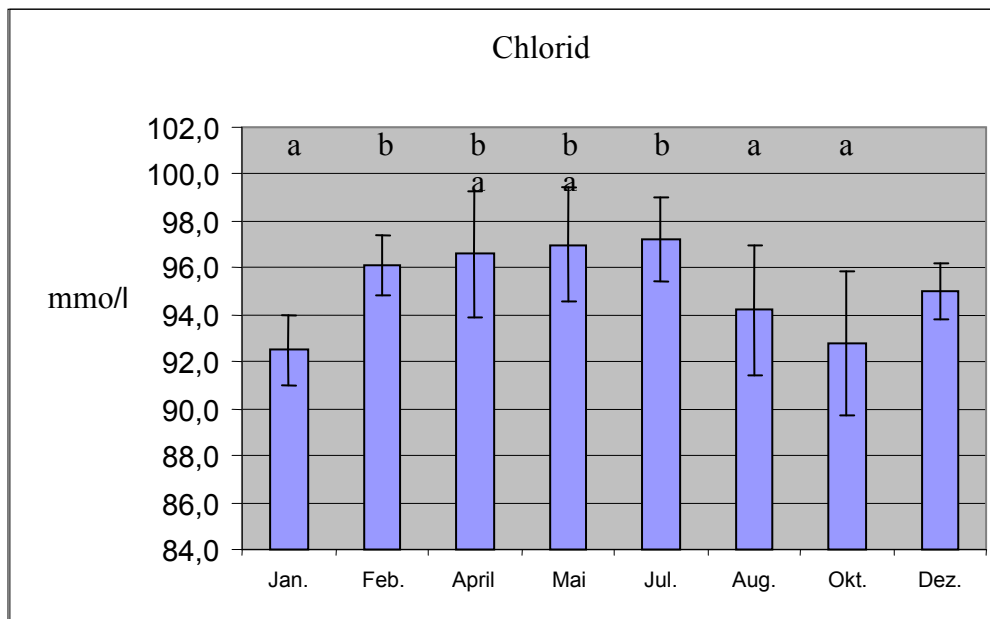


Abb. 25: Chloridionenkonzentration (mmol/l Serum) bei klinisch und labordiagnostisch gesunden Milchkühen (n=75) im Jahresverlauf jeweils zwei bis vier Wochen post partum ($\bar{X} \pm s$) Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Laktationszeitpunkten werden durch verschiedene Indices gekennzeichnet.

Die Chloridkonzentration, dargestellt in Abb. 25, liegen von August bis Januar mit Ausnahme des Dezembers unterhalb der physiologischen Grenze von 95–110 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Ein Anstieg der Konzentration erfolgt ab Februar mit 96,1 und hält bis zum Juli hin mit 97,2 mmol/l an. Ab August sinkt die Konzentration wieder auf 94 mmol/l. Die Chloridionenkonzentration korreliert signifikant mit Natrium (0,57**).

5 Diskussion

5.1 Ergebnisse der klinischen Untersuchung

Nach der klinischen Untersuchung wurden, entsprechend den in Tabelle 8 aufgeführten Kriterien, in Gruppe I 10 Kühe und in Gruppe II 75 Kühe als klinisch gesund befunden und in die Untersuchung aufgenommen.

5.2 Ergebnisse der Rationsberechnung

Die untersuchten Parameter entsprachen dem Bedarf der Tiere.

5.3 Ergebnisse der labordiagnostischen Untersuchung

Milchkühe mit starken Abweichungen im weißen Blutbild (Leukozytenzahl $> 11 \text{ G/l}$ bzw. $< 4,0 \text{ G/l}$) wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen, da es im Zuge von Entzündungsreaktionen zu einer vermehrten Bildung reaktiver Sauerstoffspezies kommen kann (MOORE 1997).

5.4 Ergebnisse von Gruppe I (peripartal 4 – 5 Wo. Ap bis 8 – 12 pp.)

5.4.1 Klinisch-chemische Parameter

5.4.1.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW)

Die Konzentrationen der wasserlöslichen Antioxidantien (Abb. 1) sind zur Zeit des Trockenstehens mit $19 \mu\text{mol/l}$ sowie mit $24 \mu\text{mol/l}$ eine Woche ante partum signifikant niedriger als zu den postpartalen Zeitpunkten. Die Konzentrationen steigen in der postpartalen Phase signifikant an. Sie liegen ein bis zwei Wochen post partum bei $50 \mu\text{mol/l}$ und erreichen ihren Höchstwert mit $81 \mu\text{mol/l}$ vier Wochen post partum. Zwischen den geburtsfernen Zeitpunkten postpartal waren keine statistisch gesicherten signifikanten Konzentrationsunterschiede mehr zu messen.

Die Korrelation zwischen der Konzentration der ACW und der Aktivität der GPX verhält sich hoch signifikant negativ ($-0,53^{**}/p<0,01$). Die bei diesen Kühen im Erythrozytenlysat untersuchte SOD korreliert positiv mit der ACW (ZAHN 2005)(siehe im Anhang).

Die hier vorliegenden Ergebnisse lassen sich nur teilweise mit denen von PORZIG (2004) vergleichen. In ihrer Arbeit ermittelte die Autorin ein Absinken der Vitamin C Konzentration (in diesem Fall ein Beispiel für eine wasserlösliche Antioxidans) zum Zeitpunkt der Geburt bis zum 20. Tag post partum. Danach stiegen die Konzentrationen wieder an. Jedoch gibt die Autorin zu bedenken, dass dieser Verlauf nicht die Gesamtheit der Antioxidantien widerspiegelt. Diese, in

Form der TEAC (Trolox equivalent antioxidative capacity) gemessene Antioxidative Kapazität, verhielt sich in ihrer Arbeit zum Zeitpunkt der Geburt und auch post partum unauffällig.

DÜBELER (2006) fand heraus, dass im Blutserum sowohl bei den an Mastitis erkrankten Milchkühen, als auch an den Tieren mit einer LMV signifikant niedrigere ACW-Konzentrationen gemessen wurden als bei den gesunden Kühen. Zudem verhielten sich die ACW-Konzentrationen ähnlich denen der ACL. Zu ähnlichen Ergebnissen kam HAßLER (2005). Die Ergebnisse von DÜBELER (2006) und HAßLER (2005) sprechen dafür, dass akute Entzündungen zu einem Anstieg der nicht enzymatischen wasserlöslichen Antioxidantien führen. Im Gegensatz dazu zeigt die hier vorliegende Untersuchung eine Laktationsdynamik der ACW mit Abnahme in der Trockensteherphase, Minimum 1 - 2 Wochen postpartum und Wiederanstieg 8 -12 Wochen post partum, was an die Veränderungen der TS – Aufnahme denken lässt. Eine gleichartige Dynamik schrieb WILKEN (2004) für die TEAC.

Mit dem Ziel der Kontrolle der Antioxidantien bei Stoffwechseluntersuchungen liegt bei den eigenen Untersuchungen der Referenzbereich für die ACW zwischen 12,7 und 141,6 $\mu\text{mol/l}$.

HAßLER (2005) ermittelte als Referenzbereich bei klinisch gesunden Tieren für die ACW 101,1 – 251,0 $\mu\text{mol/l}$ (6 Wo. Ap bis 6 Wo. pp) und DÜBELER (2006) zwischen 32,2 – 125,5 $\mu\text{mol/l}$ (2. und 4. Wo. pp) d.h., eine gute Übereinstimmung liegen mit den Befunden von DÜBELER (2006) vor.

5.4.1.2 Glutathionperoxidase (GPX)

In der vorliegenden Arbeit lagen die beim Trockenstellen ermittelten Aktivitäten der GPX (Abb.2) von 552,5 U/mg Hb signifikant über denen aller übrigen Entnahmezeitpunkte. Eine Woche ante partum sinkt die Aktivität auf 433,5 U/mg Hb ab und bis zwei Wochen post partum weiter auf 390 U/mg Hb. Ihren Tiefpunkt erreicht die GPX vier Wochen post partum mit einer Aktivität von 187,5 U/mg Hb. Diese Aktivität liegt signifikant unter denen aller anderen Entnahmezeitpunkte. In der achten bis zwölften Woche post partum steigt die Aktivität der GPX wieder auf 361 U/mg Hb signifikant an.

Die Korrelation zwischen der Aktivität der GPX und der Konzentration der ACW ist hochsignifikant negativ ($-0,53^{**}/p<0,01$). Die Korrelation zwischen der Aktivität der GPX und der Konzentration von Bilirubin ist signifikant negativ ($p<0,05$) (Anhang). Wie auch in den Untersuchungen von SATTLER (2001) korreliert die GPX mit der SOD negativ (ZAHN 2005).

Diese Ergebnisse decken sich nur teilweise mit den Untersuchungen von STEFANO et al. (2005), die einen signifikanten und zugleich kontinuierlichen Anstieg der GPX-Aktivität 8 Tage ante partum bis 36 Tage post partum verzeichnen konnte.

GEISHAUSER et al. (1995) konnten bezüglich der GPX-Aktivität zwischen gesunden Kühen und solchen mit Labmagenverlagerung keine Unterschiede nachweisen. Des Weiteren wurden auch von

ABD ELLAH et al. (2004) keine Unterschiede zwischen gesunden Kühen und Kühen mit Hepatopathien im Blutserum aufgezeigt. Dennoch konnten sie im Lebergewebe selbst eine geringere GPX-Aktivität als Zeichen vermehrter Lipidperoxidation messen.

DÜBELER (2006) hingegen fand in seinen Untersuchungen bei der GPX signifikant niedrigere Aktivität im Vollblut bei Kühen mit Mastitis bzw. mit LMV. DÜBELER (2006) folgerte des Weiteren, dass die von ihm ermittelte negative Korrelation von ACW und ACL ein Zeichen für den zeitlich unterschiedlichen Verbrauch sein könnte, der mit einem schnellen Verbrauch wasserlöslicher Antioxidantien, einschließlich der GPX einsetzen würde.

GAÁLA et al. (2005) ermittelten, dass die GPX von neugeborenen Kälbern in ihrer Aktivität zum Zeitpunkt der Geburt und auch danach konstant bleibt. Gleiches gilt auch für die GPX-Aktivität der betreffenden Mutterkühe. HABLER (2005) stellte in ihren Untersuchungen fest, dass die Se-Konzentration im Haar positiv mit der GPX – Aktivität bei den gesunden Kühen korreliert. Dies gilt nicht für die Se-Konzentration und die GPX-Aktivität im Serum (ENJALBERT et al. 1999, GEISHAUSER 1995)

Mit dem Ziel der Kontrolle der Antioxidantien bei Stoffwechseluntersuchungen liegt bei den eigenen Untersuchungen der Referenzbereich für die GPX zwischen 122,3 und 628,4 U/mg Hb.

HABLER (2005) beschreibt den Referenzbereich bei klinisch gesunden Tieren für die GPX mit 395,2 – 504,6 U/mg Hb (6 Wo. ap bis 6 Wo. pp) und DÜBELER (2006) mit 495 - 628 U/mg Hb (2. und 4. Wo. pp), d.h., bezüglich der Obergrenze besteht eine weitgehende Übereinstimmung. Verglichen mit den Empfehlungen von WOLF (1998) für optimale Selenversorgung (150 bis 420 U/gHb) bzw. Unterversorgung (60 bis 180 U/gHb) ergeben sich aber Differenzen, deren Richtung generell in eine höhere GPX-Aktivität bei den zitierten Untersuchungen mündet.

5.4.1.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL)

Die Konzentration der fettlöslichen Antioxidantien in der vorliegenden Arbeit (Abb. 3) liegt zum Zeitpunkt des Trockenstellens mit 19,7 $\mu\text{mol/l}$ signifikant höher als zu den Messungen ein bis zwei Wochen peripartal mit 7,3 bzw. 9 $\mu\text{mol/l}$ und vier Wochen post partum mit 9,1 $\mu\text{mol/l}$. Erst in der achten bis zur zwölften Woche post partum steigen die Werte der ACL wieder bis auf 27,8 $\mu\text{mol/l}$ signifikant an.

Damit sind die Konzentrationen der ACL der partusnahen Zeitpunkte, eine Woche ante partum (7,3 $\mu\text{mol/l}$) bis vierte Wochen post partum (9,1 $\mu\text{mol/l}$), signifikant niedriger als die Konzentrationen der partusfernen Entnahmen bei Trockenstehern (19,7 $\mu\text{mol/l}$) sowie acht bis zwölf Wochen post partum (27,8 $\mu\text{mol/l}$). Zwischen ACL und der SOD (ZAHN 2005) bestand keine gesicherte Beziehung.

Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit denen von PORZIG (2004). Bei ihren Untersuchungen stellte die Autorin fest, dass die Vitamin E - Konzentration (in diesem Fall als Beispiel für eine fettlösliche Antioxidans) bis kurz vor der Geburt absinkt, danach stagnieren auf einem niedrigen Level, um dann ab dem 40. Tag post partum wieder an zu steigen. Wie unter Punkt 5.4.11 bereits erwähnt gibt die Autorin an, dass die einzelne Komponente nicht den Verlauf der TEAC widerspiegelt.

DINGES (2004) und SATTLER (2001) stellten fest, dass initial steigende Konzentrationen der ACL die Reaktion auf eine plötzlich auftretende Belastungssituation mit Bereitstellung gespeicherter endogener Antioxidantien darstellt, während länger anhaltender Stress mit einem Verbrauch und somit einer Konzentrationserniedrigung einherzugehen scheint.

HABLER (2005) stellte in ihrer Arbeit eine Verminderung der ACL-Konzentrationen im Blutserum der Kühe mit Mastitis fest, während die gesunden Kühe mit Konzentrationen von $\bar{x} = 13,6 \mu\text{mol/l}$ höher lagen. In ihrer Studie setzte sich die gesunde Gruppe aus Kühen bis acht Wochen nach der Abkalbung zusammen. Der zunehmende Abstand zur Kalbung erklärt die höheren Konzentrationen. Kühe mit einer LMV hatten in der Untersuchung von HABLER (2005) mit $\bar{x} = 5,30 \mu\text{mol/l}$ die niedrigsten Konzentrationen im Blutserum.

Diese Untersuchung deckt sich auch mit den Ergebnissen von DÜBELER (2006). Die ACL-Konzentrationen im Blutserum lagen in der Erkrankungsgruppe ohne Eutererkrankung tendenziell niedriger, als diejenigen der beiden anderen Vergleichsgruppen. Er fand heraus, dass bei den Mastitistieren die Konzentrationen sogar höher, als bei den Gesunden waren.

KOLB und SEEHAWER (2000) wiesen auf die Schutzfunktion von β -Carotin, Vitamin E und Ascorbinsäure und deren vermehrten Verbrauch als Folge einer steigenden Bildung von ROS beim Übergang von der Trächtigkeit zur Laktation hin. Sie räumten neben einer Mastitis als Folgen auch die erhöhte Gefahr einer Nachgeburtsverhaltung und Fortpflanzungsstörungen ein.

DÜBELER (2006) stellte ebenfalls fest, dass die Konzentrationverhältnisse der ACL von Lymph- zu Blutserum bei kranken Tieren anteilmäßig weniger fettlösliche Antioxidantien in der Lymphe aufwies, als bei Gesunden. In der Gruppe der LMV-Kühe mit Mastitis erschien dieser Unterschied am deutlichsten. Diese Tatsache stellt eine Disposition für ein Krankheitsgeschehen dar oder lässt eine erhöhte oxidative Belastung des Organs vermuten.

Mit dem Ziel der Kontrolle der Antioxidantien bei Stoffwechseluntersuchungen liegen bei den eigenen Untersuchungen die Referenzbereiche für die ACL zwischen $0,9 - 45,5 \mu\text{mol/l}$.

HABLER (2005) nennt als Referenzbereich bei klinisch gesunden Tieren für die ACL $9,3 - 15,8 \mu\text{mol/l}$ (6 Wo. ap bis 6 Wo. pp) und DÜBELER (2006) $6,6 - 16,8 \mu\text{mol/l}$ (2. und 4. Wo. pp). Die Eingrenzung ist auf deren Zeitraum der Probenentnahmen zurückzuführen.

5.4.1.4 Harnstoff (Hst)

Die Harnstoffkonzentrationen (Abb. 4) im Serum der untersuchten Kühe lagen alle, bis auf den Zeitraum der achten bis zwölften Woche post partum, innerhalb der physiologischen Grenzen von 3,3 - 5,0 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Diese Ergebnisse decken sich mit denen von HOOPS (2006), der Harnstoffkonzentrationen im Serum 10 Tage ap, 3 Tage pp und 28 Tage pp im physiologischen Bereich von 2,50-5,00 mmol/l feststellte.

In der vorliegenden Arbeit lag die Harnstoffkonzentration in der 8. bis 12. Woche post partum mit 5,4 mmol/l oberhalb dieser Grenze und damit auch signifikant höher als zu den Entnahmezeitpunkten 1 Woche ante partum und 4 Wochen post partum (Abb. 4). Dies bestätigen auch die Untersuchungen von WEMHEUER (1987), CITIL (1999) und HOOPS (2007), die ggr.höhere Harnstoffkonzentrationen 28 Tage pp feststellten und damit die höhere Proteinmenge in der Futterration sowie steigende Trockenmasseaufnahme wiedergeben.

CITIL (1999) berichtete zudem, dass die Harnstoffkonzentration im Blutserum peripartal ein charakteristisches Verhalten zeigt. Sie stieg bei seinen Untersuchungen gegen Ende der Trächtigkeit deutlich an, fiel mit beginnender Laktation schnell ab und stieg bis acht Wochen pp wieder leicht an (FÜRL 1989). Sie reflektiert sowohl Veränderungen der Energie- und Proteinversorgung, als auch hormonelle Einflüsse.

5.4.1.5 Bilirubin (Bili)

Die in dieser Arbeit gemessenen Bilirubinkonzentrationen (Abb. 5) liegen alle unterhalb der physiologischen Grenze von 5 µmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Über den peripartalen Zeitraum hin betrachtet schwanken die Konzentrationen zwischen 1,8 und 4,7 µmol/l. Die niedrigsten Konzentrationen wurden in der Zeit des Trockstellens mit 1,9 µmol/l und eine Woche ante partum mit 1,8 µmol/l gemessen. In der zweiten Woche post partum, steigt die Konzentration dann mit 4,7 µmol/l signifikant an. Vier Wochen post partum sinken die Konzentrationen signifikant auf 3,8 µmol/l, um dann in der achten bis zwölften Woche weiter auf 2,4 µmol/l zu fallen.

Die Korrelation zwischen der Konzentration des Bilirubins und der des Albumins verhält sich hoch signifikant negativ ($p < 0,01$).

Die Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von TEUFEL (1999) und CITIL (1999), die auch beim Trockenstellen die niedrigsten Bilirubinkonzentrationen maßen. Alle drei Arbeiten zeigen, sowohl vom Verlauf der Untersuchung über den Partus hin gesehen, als auch in der Betrachtung der Maximal- bzw. Minimalkonzentrationen starke Ähnlichkeiten.

PORZIG (2004) ermittelte eine nicht signifikante Abnahme der Werte zur Geburt hin und dann einen Anstieg bis zum 30. Tag post partum.

Die Untersuchungen von HOOPS (2007) ergaben eine Bilirubinkonzentrationen im Serum 10 Tage ap bzw. 28 Tage pp, die ap im physiologischen Bereich und drei Tage pp über diesem Bereich lag. Die signifikant höheren Bilirubinkonzentrationen im Serum drei Tage pp bestätigen die Ergebnisse von WILKEN (2004), die ebenfalls bei gesunden Kühen mit einer Milchleistung von über 8000 bzw. 8750 kg/Jahr signifikant höhere Bilirubinkonzentrationen in der ersten Woche pp, im Vergleich zu zwei Wochen ap bzw. in den folgenden Wochen pp, fand.

WILKEN (2004) ermittelte, wie HOOPS (2007) auch, im Widerspruch zu der vorliegenden Arbeit und der von TEUFEL (1999) und CITIL (1999), sowie von PORZIG (2004) eine Überschreitung des Grenzwertes von $< 5 \mu\text{mol/l}$ in der 1. Wo. pp. Diese bei WILKEN (2004) in vier Leistungsgruppen gemessenen Bilirubinkonzentrationen in der 1. Wo. pp lassen eine, wie von FÜRLL und SCHÄFER (1992) beschriebene, verstärkte Lipolyse und Leberbelastung vermuten.

In der Studie von CITIL (1999) bewegten sich während der Verlaufsuntersuchungen die Bilirubinkonzentrationen ap und pp bei den gesunden Kühen und Kühen mit Puerperalstörungen im physiologischen Bereich. In Abhängigkeit vom Grad der Energiestoffwechselstörung können die Bilirubinkonzentrationen bei Puerperalstörungen auch pathologisch erhöht sein (LOTTHAMMER et al. 1971, LOTTHAMMER 1974, SCHWARZMAIER 1984, KLEISER und FÜRLL 1998, ZIMMERMANN et al. 1998, FÜRLL 1999). CITIL (1999) folgerte daraus, das Bilirubin offensichtlich relativ ausgewogen die Leberbelastung bei Kühen widerspiegelt. Bilirubin gilt als Indikator für Leberschäden. Weniger geläufig ist die auf der Interaktion zwischen FFS und Bilirubin beim Transport durch die Leberzellen beruhende Bedeutung des Bilirubins als Indikator für den Energiestoffwechsel (FÜRLL 1989, FÜRLL und SCHÄFER 1992, REHAGE 1996).

5.4.1.6 Aspartataminotransverase (AST)

Die gemessenen AST-Aktivitäten in der vorliegenden Untersuchung steigen, wie in Abb. 6 dargestellt, im Median signifikant von 39 U/l 1 Woche ante partum auf 92,9 U/l 1 Woche post partum an. Die Aktivität liegt damit außerhalb der Toleranzgrenze von 80 U/l (KRAFT und DÜRR 2005). Ab der 4. Woche post partum kommt es wiederum zu einem signifikanten Aktivitätsabfall auf 56,2 U/l.

Diese Beobachtungen decken sich mit denen von HOOPS (2007), bei dem die AST Aktivitäten im Serum, im Median 10 Tage ap und 28 Tage pp, im physiologischen Bereich von $< 80,0 \text{ U/l}$ (FÜRLL 2005b) lagen, sowie mit den höheren AST-Aktivitäten drei Tage pp. Außerdem bestätigen sie die Ergebnisse von SETZ (2000) sowie HOEDEMAKER et al. (2004), die die höchsten AST-Aktivitäten in den ersten Tagen pp registrierten. WILKEN (2004) stellte bei vergleichenden Untersuchungen nur bei gesunden Kühen, mit einer Milchleistung über 8750 kg/Jahr, eine Überschreitung des physiologischen Aktivitätsbereiches fest. PORZIG (2004) wies nur eine

tendenzielle Erhöhung in einem Zeitraum von 10 Tagen ante partum bis 10 Tagen post partum nach.

Die erhöhten AST-Aktivitäten drücken u.a. Resorptions- bzw. Involutionvorgänge an der Gebärmutter aus (EULENBERGER 1984 und WEMHEUER 1987). Diese Erhöhung wurde von den Autoren als physiologisch angesehen. Andererseits beschrieben KARSEI und SCHÄFER (1984) sowie FÜRLL (1989) erhöhte AST-Aktivitäten bei intensiver Lipolyse mit nachfolgender Leberverfettung. Genauso können sie auf eine Schädigung der quergestreiften Muskulatur hindeuten. CITIL (1999) schrieb, dass die AST-Aktivität bei Kühen ein Indikator für die Leber- und Muskelfunktionen ist. In den ersten vier Wochen pp tritt i.d.R. eine Aktivitätssteigerung auf. Außerdem steigt die AST-Aktivität während des Fastenstoffwechsels an (FÜRLL 1989).

5.4.1.7 Cholesterol (Chol)

Die Untersuchung der Cholesterolkonzentrationen (Abb. 7) in der vorliegenden Arbeit, lagen im peripartalen Zeitraum, vom Zeitpunkt des Trockenstellens bis zur 4. Woche post partum, mit 2,24 bzw. 3,81 mmol/l im physiologischen Bereich. In der 8. – 12. Woche post partum wurde mit 4,94 mmol/l der höchste Wert erreicht. Er lag damit signifikant höher als alle anderen zu den verschiedenen Zeitpunkten entnommenen Werte.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von HOOPS (2007), CITIL (1999) und FÜRLL (1997), in deren Untersuchungen die Cholesterolkonzentrationen um den Partus im physiologischen Bereich von 1,50 mmol/l (FÜRLL 2005b) lagen.

Die signifikanten Unterschiede entsprechen dem typischen Verlauf der Cholesterolkonzentrationen um die Kalbung (SOMMER 1969a, CITIL 1999, KASTNER 2002, WILKEN 2004). Sie spiegeln die abnehmende Futteraufnahme und die damit verbundene verminderte Resorption im Darm während der Kalbung wider. Cholesterol ist als wesentlicher Bestandteil der Lipoproteine sehr eng mit dem Energiestoffwechsel gekoppelt. Seine Konzentrationen im Blut korrelieren mit der Energiesituation der Tiere. Um die Geburt sinken die Cholesterolkonzentrationen ab (UHLIG et al. 1988). Erniedrigte Cholesterolwerte gelten nach SOMMER (1970) als Hinweis auf eine verringerte Synthesefunktion der Leber.

5.4.1.8 β -Hydroxybutyrat (BHB)

Die Konzentrationen des β -Hydroxybutyrat (Abb. 8) lagen zum Zeitpunkt des Trockenstellens mit 0,76 mmol/l oberhalb des Referenzwertes von 0,62 mmol/l. Die Konzentration sank 1 Woche ante partum auf 0,49 mmol/l ab um dann wiederum 1-2 Wochen post partum mit 0,66 mmol/l über die physiologische Grenze signifikant anzusteigen. Ab der 4. Woche post partum sank die

Konzentration wiederum ab, um mit 0,29 mmol/l bei der 8.-12. Woche seinen Tiefststand zu erreichen.

Auch in der Arbeit von WILKEN (2004) wurden die höheren BHB-Konzentrationen drei Tage pp beschrieben. Sie fand bei gesunden Kühen in vier Gruppen mit einer Milchleistung ab 5500 bis über 8750 kg/Jahr, in der ersten Woche pp über die physiologische Grenze hinausragende BHB-Konzentrationen. WILKEN (2004) schloss daraus, dass die erhöhten BHB-Konzentrationen und die niedrigeren Glucosekonzentrationen drei Tage pp, als eine Energiemangelsituation durch die Geburtsbelastung und einsetzende Milchleistung zu deuten (TEUFEL 1999, BUSATO et al. 2002) sind. Die Ergebnisse decken sich auch mit CITIL (1999), der sieben Tage pp höhere BHB-Konzentrationen als in den folgenden fünf Wochen pp beschrieb.

WILKENS (2004) postulierte, dass die Kühe drei Tage pp generell zu höheren BHB-Konzentrationen neigen. Die Autorin vermutete, dass sich in ihren Untersuchungen die Leistungsgruppe in der 2. Wo. ap vermutlich in einer geringgradigen Energiemangelsituation befand, was sich im leichten, aber nicht signifikanten BHB-Anstieg (Median aller Proben 0,63 mmol/l) andeutete.

Anders als bei der vorliegenden Arbeit, zeigten die Untersuchungen von HOOPS (2007), dass sich die Medianwerte der BHB-Konzentrationen an allen drei Kontrollzeitpunkten, bis auf drei Tage pp im Nov./Dez. mit $\bar{x} = 0,82$ mmol/l, unter der physiologischen Grenze von 0,62 mmol/l (FÜRL 2005b) befanden.

FÜRL (2001) schrieb, bei einer vorliegenden schlechten Futterqualität kann diese über eine erhöhte Buttersäureproduktion zu einem Anstieg der BHB-Konzentrationen führen. Ebenso kann eine erhöhte Protein- bei gleichzeitig verminderter Energieversorgung einen Anstieg der BHB-Konzentrationen zur Folge haben. Dabei sollte berücksichtigt werden, dass beim Vorliegen eines Energiemangels Acetoacetat stärker als BHB gebildet wird.

5.4.1.9 Albumin (Alb)

In der vorliegenden Arbeit änderten sich die Albuminkonzentrationen im Entnahmezeitraum wenig. Die Konzentration sinkt über den Partus hinaus geringgradig ab und steigt zur achten bis zwölften Woche post partum wieder geringgradig an, ohne dass sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Entnahmen sichern lassen.

Die Korrelation zwischen der Konzentration des Albumins und der Bilirubinkonzentration verhält sich hoch signifikant negativ ($-0,52^{**}/p < 0,01$).

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von HOOPS (2007), der niedrigere Albuminkonzentrationen drei Tage pp mass, und mit den Ergebnissen von BLUM et al. (1983) sowie FÜRL et al. (1994), die einen Abfall der Albuminkonzentrationen um die Kalbung

beschrieben. HOOPS (2007) sieht als Ursache für den Abfall die sinkende Futteraufnahme um die Geburt. WILKEN (2004) beobachtete besonders bei gesunden Kühen mit einer Milchleistung > 8750 kg/Jahr signifikant niedrigere Albuminkonzentrationen in den ersten vier Wochen pp, als im zweiten bis vierten Monat pp. Die niedrigeren Albuminkonzentrationen bei den Färsen konnten in der Literatur hingegen nicht bestätigt werden. Es wurden sinkende Albuminkonzentrationen mit zunehmendem Alter (ROWLANDS et al. 1977) bzw. keine Alterunterschiede beschrieben (BLUM et al. 1983, AEGERHARD et al. 2001b). Eine Auseinandersetzung des Organismus mit Bakterien und Endotoxinen im Rahmen der Akuten Phase-Reaktion führt zu einer Abnahme der Albuminkonzentration (GRUYS et al. 2005).

Während FÜRLL (1989) berichtete, dass bei Leberschäden die Konzentration des Albumins im Blut absinkt, beschrieb CITIL (1999) bei den eigenen Untersuchungen, dass sich die Albuminkonzentrationen bei den gesunden und kranken Kühen im Mittel im physiologischen Bereich befand, d.h. die Kühe seiner Meinung nach keinen extremen Leberbelastungen unterlagen. Selbige Ergebnisse liefert die Arbeit von PORZIG (2004). Allerdings waren die Albuminkonzentrationen bei Kühen mit Labmagenverlagerung signifikant niedriger als bei gesunden Kühen. Dies wiederum entspricht den Resultaten von KLEISER und FÜRLL (1998) sowie FÜRLL et al. (1998b, d) bei den Kühen mit Labmagenverlagerung und mit Mastitis.

5.4.1.10 Creatinkinase (CK)

Die Ergebnisse dieser Arbeit bezüglich der CK-Aktivitäten (Abb. 10) liegen zu allen Entnahmezeitpunkten im physiologischen Bereich unterhalb von 200 U/l (FÜRLL 2005b). Der höchste Wert der Aktivität liegt 1-2 Wochen post partum mit 189,05 U/l.

HOOPS (2007) kam zu ähnlichen Ergebnissen, wenn auch mit stärkerer Streuung v.a. in der ersten Woche pp. PORZIG (2004) zeigte in Ihren Untersuchungen eine leichte Erhöhung bis 30 Tage post partum. Diese Ergebnisse sprechen zum einen für eine vermehrte Belastung der Muskulatur während der Kalbung (BOSTEDT 1974b) sowie zum anderen für Resorptions- bzw. Involutionvorgängen an der Gebärmutter nach der Geburt.

5.4.1.11 Anorganisches Phosphat (Pi)

Die Konzentration des anorganischen Phosphates (Abb. 11) verhielt sich über den peripartalen Verlauf hin gleichartig im unteren physiologischen Bereich von 1,55 – 2,29 mmol/l (FÜRLL 2005b). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Konzentrationen an den verschiedenen Entnahmetagen.

Gleiche Ergebnisse lieferte HOOPS (2007), der in seiner Arbeit die anorganische Phosphat-(Ap) Konzentration im Serum über die Medianwerte 10 Tage ap, 3 Tage pp und 28 Tage pp ermittelte.

Die in dieser Arbeit niedrigeren Werte 1 Woche post partum stimmen zum größten Teil mit den Angaben in der Literatur überein (BOSTEDT 1974a, HÖRÜGEL und FÜRLL 1998 sowie HOOPS 2007).

5.4.1.12 Chlorid (Cl)

Die physiologischen Grenzen der Chloridionenkonzentration (Abb. 12) im Serum bei Milchkühen liegen zwischen 95 und 110 mmol/l (FÜRLL 2005b). Zum Zeitpunkt des Trockenstehens bis hin zur 2. Woche pp lagen die Werte der vorliegenden Arbeit im physiologischen Bereich. Diese Ergebnisse decken sich nur zu einem Teil mit denen von HOOPS (2006), der in seinen Untersuchungen die Medianwerte der Cl-Konzentrationen an drei Kontrollzeitpunkten (10 Tage ante partum, 3 Tage bzw. 28 post partum) v.a. ante partum im physiologischen Bereich ermittelte.

In der vorliegenden Arbeit lagen, die Werte ab der 4. Woche bis zur 8. – 12. Woche post partum, unterhalb der physiologischen Grenze. Untersuchungen von FÜRLL et al. (1998b), SETZ (2000), KASTNER (2002) sowie HOOPS (2007) ergaben, dass die Cl-Konzentrationen im Serum um den die Kalbung zwischen den o.g. Kontrollzeitpunkten abfielen. Die signifikant niedrigeren Cl-Konzentrationen drei Tage bzw. 28 Tage pp sind v.a. laut HOOPS (2007) durch das Einsetzen der Milchsekretion bzw. steigende Milchleistung zu erklären.

5.5 Ergebnisse von Gruppe II (Parametern im Jahresverlauf)

Nach den erwähnten Auswahlkriterien gingen von 84 Kühen noch 75 in die Untersuchung ein. Die Kühe befanden sich seitens des Laktationsstadiums alle in der Phase zwei bis vier Wochen pp und waren somit alle in der Phase der höchsten Stoffwechselbelastung (FÜRLL 2003).

5.5.1 Stall- und Außentemperaturen über den Jahresverlauf

Hitzestress führt bei Kühen zu einer erhöhten Körpertemperatur, verminderter Futteraufnahme und schließlich zu einer verminderten Produktivität (WEST 2003). BERMAN et al. (1985) geben als optimale Temperatur für laktierende Kühe -0,5 bis 26° C an. Höhere Temperaturen bedeuten körperlichen Stress. Eine erhöhte Atemfrequenz stellt sich laut HAHN (1999) bereits bei einer Temperatur von 21° C ein.

In der vorliegenden Untersuchung betrug die niedrigste Stalltemperatur 5° C im Januar, die maximale Stalltemperatur im August 23° C. (Abb. 13). Nach HAHN (1999) wäre eine Beeinträchtigung des Organismus durch Hitzestress bereits vorhanden und damit eine beginnende Abnahme der Futteraufnahme anzunehmen.

5.5.2 Klinisch - chemische Parameter

5.5.2.1 Wasserlösliche Antioxidantien (ACW)

Die Konzentration der wasserlöslichen Antioxidantien (Abb. 14) lag während des gesamten Untersuchungszeitraumes zwischen 48 $\mu\text{mol/l}$ und 96 $\mu\text{mol/l}$. Die Konzentration der ACW im Januar ist mit 48 $\mu\text{mol/l}$ niedriger, als zu allen anderen Messzeitpunkten. Sie war signifikant niedriger, als im April (92,0 $\mu\text{mol/l}$), Mai (96,0 $\mu\text{mol/l}$) und August (94,0 $\mu\text{mol/l}$).

Insgesamt stiegen die Konzentrationen im Jahresverlauf von Februar mit 67,0 $\mu\text{mol/l}$ bis Mai auf 96,0 $\mu\text{mol/l}$ an. Ab August (94,0 $\mu\text{mol/l}$) sanken die Konzentrationen dann bis zum Dezember auf 54,00 $\mu\text{mol/l}$ ab. Zu Laktat bestand eine gesichert positive Korrelation (0,53; $p < 0,01$), zur SOD eine negative (ZAHN 2005).

HABLER (2006) untersuchte u.a. die ACW bei gesunden und kranken Kühen und stellte dabei fest, um eine Aussage darüber treffen zu können, ob eine Erhöhung der Werte durch Reaktionsprodukte oder durch eine Konzentrationserhöhung der wasserlöslichen Antioxidantien hervorgerufen wurde, ist es notwendig, die Komponenten des antioxidativen Systems einzeln zu erfassen. Die Autorin stellte fest, dass die Bestimmung der ACW, zu der die Ascorbinsäure (MILLER et al. 1993), Harnsäure (MILLER et al. 1993), WINNEFELD et al. 1995, POPOV et al. 2001) und Bilirubin (MILLER et al. 1993, FÜRLI et al. 1999, POPOV et al. 2001) zählen, bei den Kühen mit LMV eine signifikant niedrigere Konzentration, als bei einer Gruppe gesunder Kühe bzw. einer Gruppe kranker Kühe, die nicht unter einer LMV litten, ergibt. Ursache der niedrigeren Konzentration kann die verminderte Futteraufnahme und die erhöhte Bildung von Oxidantien sein. Die Ergebnisse der ACL und ACW verhalten sich bei einer Retention sekundär unauffällig. Die niedrige Konzentration der Antioxidantien bei den Kühen mit LMV deuten auf einen gesteigerten Bedarf der Antioxidantien im Zuge der Erkrankung und die Entstehung von Sauerstoff- und Stickstoffspezies hin (FUJI und TANIGUCHI 1999).

5.5.2.2 Glutathionperoxidase (GPX)

Während der Verlaufsuntersuchung schwankten die Aktivitäten der Glutathionperoxidase (Abb. 15) zwischen 190,0 U/mg Hb und 493,0 U/mg Hb. Am Anfang des Jahres lagen die Aktivitäten im Januar und Februar mit jeweils 486,5 und 442,5 U/mg Hb signifikant höher, als im April mit 190,0 $\mu\text{mol/l}$. In diesem Monat sind die Aktivitäten mit Abstand am niedrigsten. Die Ergebnisse im April unterschieden sich damit auch signifikant von allen anderen im Diagramm dargestellten Entnahmezeitpunkten. Im Mai begannen die Aktivitäten der Glutathionperoxidase wieder anzusteigen, um im Dezember dann den Höchstwert von 493,0 U/mg Hb zu erreichen.

Die Korrelation zwischen der Aktivität der GPX und der Konzentration der ACW sowie der Konzentration der ACL war signifikant negativ ($p < 0,05$) bzw. hoch signifikant positiv ($p < 0,01$) (Anhang), zwischen der SOD und GPX war die Korrelation im Jahresverlauf positiv (ZAHN 2005). HABLER (2006) schreibt, dass sich bei der Untersuchung der Aktivität der GPX bei gesunden und kranken Kühen keine signifikanten Unterschiede zeigen. Die Aktivität, so die Autorin, ist bei allen Kühen, entsprechend einer adäquaten Se-Versorgung, bei mehr als 130 U/g Hb gegeben (ALLEN et al 1975, FLOHE 1997). SATTLER (2001) ermittelte bei Kühen mit LMV eine Aktivität von 385 ± 103 U/g Hb. Sie fand heraus, dass bei chronischen Belastungen die GPX-Aktivität sinkt, während die SOD-Aktivität ansteigt. Als Ursache kommt bei der vorliegenden Untersuchung der Hitzestress im Sommer in Betracht.

Des Weiteren vermutete HABLER (2006) als Ursache für eine verminderte Aktivität eine Ischämie oder reaktive Sauerstoff- oder Stickstoffspezies (FUJI und TANIGUCHI 1999), die zumindest bei der LMV mit hoher Wahrscheinlichkeit vorliegen. Trotzdem ist bei der Gruppe mit LMV in ihrer Arbeit keine verminderte Aktivität zu beobachten.

ERSKINE (1993) gibt einen physiologischen Bereich von 45 – 85 U/g Hb an, der deutlich unter den hier gemessenen Aktivitäten liegt. WOLF et al. (1998b) stellten einen Zusammenhang zwischen der GPX-Aktivität und Se-Konzentration fest und konnten eine Plateaubildung bzw. Abnahme der GPX-Aktivität trotz einer Se-Zunahme beobachten.

WITTMEIER (2008) beschreibt in ihrer Arbeit, dass die ziemlich deutliche Schwankung der eGSHPx-Aktivität einzelner Jahrgänge auf die Witterung zurückzuführen ist. So können Pflanzen, je nach Wuchs und Länge der Wachstumsphase mehr oder weniger Selen einlagern, was sich direkt auf die eGSHPx-Aktivitäten der Pflanzenfresser auswirkt. Aus diesen Daten ist außerdem ersichtlich, dass die Selengrundversorgung durch die Futterpflanzen keine unwesentliche Rolle spielt, wenn man voraussetzt, dass die Selensupplementierung durch mineralische Futterzusätze konstant ist.

5.5.2.3 Lipidlösliche Antioxidantien (ACL)

Die Konzentrationen der fettlöslichen Antioxidantien (Abb. 16) schwanken während der Verlaufsuntersuchung zwischen den Medianen von 2,8 $\mu\text{mol/l}$ und 35,1 $\mu\text{mol/l}$. Die Konzentrationen im Februar und Dezember liegen mit 35,1 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 31,5 $\mu\text{mol/l}$ signifikant über denen der Messung im Januar (11,8 $\mu\text{mol/l}$) sowie den Messungen von April (4,8 $\mu\text{mol/l}$) bis Oktober (4,0 $\mu\text{mol/l}$). Zur SOD bestand keine gesicherte Beziehung (ZAHN 2005).

HABLER (2006) beschreibt, dass bei Kühen mit LMV die Konzentration der ACL, zu der Vitamin E (ERSKINE 1993, MILLER et al. 1993, GROSS et al. 2003), Carotinoide (MILLER et al. 1993, GROSS et al. 2003) und Ubiquinone (FÜRLI et al. 1999, EICKHOLT et al. 2000, GROSS et al.

2003) gehören, signifikant unter der Konzentration der gesunden Kühe liegen, sowie unter der von Kühen mit Retentio secundinarium. Die Konzentration der ACL, die auch Vitamin E misst, ist bei den Kühen mit Euterkrankheiten, niedriger als bei gesunden Kühen und deutet damit auf einen Se- und Vitamin E-Mangel hin. Das entspricht dem Ergebnis von BRAUN et al. (1991), die festgestellt haben, dass die Entstehung einer Mastitis oft durch Se- bzw. Vitamin E-Mangel begünstigt wird.

5.5.2.4 Harnstoff (Hst)

Die in Abb. 17 dargestellten Harnstoffkonzentrationen liegen, bis auf den Monat Juli, alle in den von KRAFT und DÜRR (2005) angegebenen Grenzwerten von 3,3 – 5,0 mmol/l. Tendenziell wiesen die Kühe in den Sommermonaten niedrigere Harnstoffkonzentrationen auf. Die Harnstoffkonzentration im Juli lag signifikant niedriger als im Januar, Februar und Dezember. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von HOOPS (2007), der im Verlauf des Jahres niedrigere Harnstoffkonzentrationen v. a. drei Tage bzw. 28 Tage pp im Mai/Juni bzw. Juli/Aug. feststellte. Dem entgegen werden in der Literatur häufig höhere Harnstoffkonzentrationen im Sommer gegenüber dem Winter erwähnt (GHERGARIU et al. 1984, ELDON et al. 1988).

Die Ergebnisse von WILKEN (2004), die bei weidenden Mutterkühen im September signifikant höhere Harnstoffkonzentrationen als im Dezember, März und Juni feststellte, decken sich wiederum mit denen der vorliegenden Arbeit. Die erniedrigten Harnstoffkonzentrationen stehen v. a. im Mai/Juni mit den Witterungseinflüssen in Verbindung, die zu einer Verringerung der Futteraufnahme und zu einem Abfall der Harnstoffkonzentration im Serum führten (FÜRLL 2004).

5.5.2.5 Bilirubin (Bili)

Die Bilirubinkonzentration schwankt zwischen 3,2 und 6,8 µmol/l. Im Januar liegt die Bilirubinkonzentration mit 3,2 µmol/l am niedrigsten und damit signifikant unter den Konzentrationen der Monate April (6,1 µmol/l), Juli (6,2 µmol/l), August (6,8 µmol/l) sowie Oktober (5,4 µmol/l). Die Konzentrationen steigen kontinuierlich über die Monate Februar (4,5 µmol/l) bis August (6,8 µmol/l) an. Mit 5,4 µmol/l im Oktober sinken die Werte ab, um im Dezember dann wieder bei 4,0 µmol/l zu liegen.

Gehäufte Abweichungen von der physiologischen Bilirubinkonzentration bei intensiven Stoffwechseluntersuchungen über fünf Jahre bei Kühen zwei bis sechs Wochen pp registrierte FÜRLL (1989) im Frühsommer. JÜNGER (2000) beschrieb bei gesunden Kühen im Mai bzw. im September die höchsten Bilirubinkonzentrationen und im Januar bzw. März die niedrigsten. Hingegen registrierten FURTMAYR (1975) keine jahreszeitlich wiederkehrende Rhythmik über zwei Jahre.

SRIKANDAKUMAR und JOHNSON (2004) beschrieben eine verminderte Futteraufnahme infolge von Hitzestress. In diesem Zusammenhang stellten FÜRLL und SCHÄFER (1992) einen deutlichen Konzentrationsanstieg des Bilirubins infolge von Fasten (Inanitionsikterus) bei Lämmern fest sowie infolge negativer Energiebilanz peripartal bei Rindern. NAYLOR et al. (1980) sahen in der Verdrängung des Bilirubins aus der Bindung an Albumin durch freie Fettsäuren (FFS), sowie in der Konkurrenz der FFS und des Bilirubins um das Transportprotein Ligandin (Y-Protein) bzw. um das Z-Protein in den Hepatozyten die Ursache. Eine mögliche Erklärung der erhöhten Bilirubinkonzentrationen in den Sommermonaten besteht daher, wie bereits erwähnt in einer verminderten Futteraufnahme infolge von Hitzestress. FÜRLL (2002) schrieb, dass durch ungenügende Energieaufnahme es zu einem Anstieg der Ketonkörperkonzentration sowie zu einer Verfettung von Körperorganen, besonders der Leber kommt.

5.5.2.6 Aspartat Amino Transferase (AST)

Die AST-Aktivitäten liegen in den Monaten April, Mai, Juli und Oktober oberhalb der physiologischen Grenze von 80 U/l (KRAFT und DÜRR 2005). Es erfolgt ein Anstieg ab April auf 86,2 U/l. Über die Sommermonate liegen, mit Ausnahme des August, alle Aktivitäten bei 87 – 88 U/l bis zum Oktober. Ab Dezember kommt es zu einem Abfall der AST-Aktivität bis unterhalb der physiologischen Grenze.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von HOOPS 2007, der im Verlauf des Jahres keine wesentlichen Schwankungen der AST-Aktivitäten festgestellt hat, was wiederum die Ergebnisse von FURTMAYR (1975) sowie GRAF et al. (1978) bestätigte. WILKEN (2004) beschrieb bei weidenden Mutterkühen die signifikant höchsten AST-Aktivitäten im Juni gegenüber September, Dezember und März.

PETERSON und WALDERN (1981) stellten bei laktierenden nicht tragenden Kühen in Kanada höhere AST-Aktivitäten im Winter gegenüber dem Sommer fest, während bei den laktierenden tragenden sowie bei den trockenstehenden Kühen kein jahreszeitlicher Unterschied erkennbar waren.

5.5.2.7 Cholesterol (Chol)

Die Cholesterolkonzentration (Abb. 20) lag bei den vorliegenden Untersuchungen zu allen Entnahmezeitpunkten im physiologischen Bereich von >2 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Im Januar lag der Wert mit 2,51 mmol/l signifikant höher als im Februar mit 1,87 mmol/l und im Juli mit 1,89 mmol/l. Über den Jahresverlauf betrachtet, sanken die Werte in der Zeit vom Februar bis zum Juli auf unter 2,0 mmol/l hin ab um dann im August wieder kontinuierlich anzusteigen.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von HOOPS (2007), WILKEN (2004), ROSS und HALLIDAY (1976). HOOPS (2007) sieht einen Zusammenhang zwischen der niedrigeren Cholesterolkonzentrationen im Mai/Juni und der zu dieser Jahreszeit bestehenden Erniedrigung strukturwirksamer Rohfaser in der Fütterung. Diese Verringerung führt zu einer azidotischen Belastung und reduziert die Futteraufnahme, was sich in den erniedrigten Cholesterolkonzentrationen widerspiegelt. WILKEN (2004) registrierte die niedrigsten Cholesterolkonzentrationen im März gegenüber Juni, September bzw. Dezember.

SOMMER (1969a) bzw. PETERSON und WALDERN (1981) schilderten keinen Unterschied in der Cholesterolkonzentration zwischen der Winter- und Sommerfütterung.

SCHAFFER et al. (1981) und AVIDAR et al. (1981) berichten von höchsten Cholesterolkonzentrationen im Februar bis Mai und die niedrigsten im Juni bis September.

Eine signifikante Beziehung zwischen der Jahreszeit und der Cholesterolkonzentration beschrieben auch EICHER et al. (1998).

Keinen Einfluss der Monate, der Jahreszeit bzw. der Abkalbesaison auf die Cholesterolkonzentrationen äußerten FURTMAYR (1975), GRAF et al. (1978), BLUM et al. 1983 und GHERGARIU et al. (1984).

5.5.2.8 β -Hydroxybutyrat (BHB)

Die eigenen Messungen ergaben, dass die BHB-Konzentrationen (Abb. 21) im Dezember mit 0,68 mmol/l oberhalb der physiologischen Höchstgrenze von 0,62 mmol/l (FÜRL 2005b) lagen. Signifikante Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten waren in dieser Arbeit nicht zu erkennen.

Diese Ergebnisse decken sich mit denen von WILKEN (2004), in deren Untersuchungen bei den Mutterkühen die BHB-Konzentrationen immer $< 0,6$ mmol/l (FÜRL 1999) lagen, so dass zu keinem der Entnahmezeitpunkte eine ketogene Belastung bestand. Die höchsten Konzentrationen wurden von der Autorin im Dezember gemessen. In diesem Monat lagen auch die höchsten FFS-Konzentrationen vor, die, genau wie die verminderte KM der Tiere und die hohen Bilirubinkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt, für eine Energiemangelsituation und eine vermehrte Beanspruchung der Leber sprachen, so WILKEN (2004).

ROSSOW et al. (1976) beobachteten bei Kühen in der zweiten bis vierten Woche pp die höchsten Ketonkörperkonzentrationen im Zeitraum Juli bis Oktober. FÜRL (1989) fand bei einer intensiven Stoffwechseluntersuchung über fünf Jahre in 10 Betrieben mit ganzjähriger Stallhaltung bei Kühen im Zeitraum zwei bis sechs Wochen pp die Häufung der höchsten BHB-Konzentrationen in den Monaten Februar und September. Signifikant höhere BHB-Konzentrationen im Winter als im Herbst verzeichneten AMIN et al. (1991). Weitere langjährige Untersuchungen in zwei

Milchviehbetrieben zeigten die niedrigsten BHB-Konzentrationen im Juli bis September und die höchsten im April bis Juni (FÜRLL et al. 1998). ROSSOW et al. (1976) fanden höhere BHB-Konzentrationen im Zeitraum November bis Januar.

5.5.2.9 Albumin (Alb)

Die Albuminkonzentrationen (Abb. 22) liegen als Mittelwerte betrachtet im Jahresverlauf zwischen 33,4 und 38,1g/l. Die Konzentrationen im Mai mit 38,1g/l liegen signifikant höher, als die Albuminkonzentrationen im Juli mit 32,7 g/l im August mit 33,4 g/l im Oktober mit 34,3 g/l sowie im Dezember 34,0 g/l.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Untersuchungen von HOOPS (2007), der im Verlauf eines Jahres v. a. in den Monaten Juli/Aug signifikant niedrigere Albuminkonzentrationen beobachtete. Zu dem gleichen Ergebnis kamen LEE et al. (1978). Dem entgegengesetzt fand WILKEN (2004) bei weidenden Mutterkühen signifikant höhere Albuminkonzentrationen während der Sommermonate.

5.5.2.10 Creatinkinase (CK)

Die Aktivitäten der Creatinkinase (Abb. 23) lagen im gesamten Untersuchungszeitraum unterhalb der von KRAFT und DÜRR (2005) angegebenen Grenze von 250 U/l. Zwischen den Entnahmezeitpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede in ihrer Aktivität. Über das Jahr betrachtet, stieg die Aktivität des Enzyms bis zum Mai auf 194 U/l hin an, um danach wieder auf eine Aktivität von 114-131 U/l abzufallen. Die geringste Aktivität der Creatinkinase zeigt sich im Dezember mit 97 U/l.

Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von HOOPS (2007), der eine Erklärung für die von ihm gemessene höheren CK-Aktivitäten in den Monaten Sept. / Okt., Nov. / Dez. sowie Jan. / Feb. in allen drei Kontrollzeitpunkten im Zusammenhang mit dem gehäuften Auftreten von Endometritiden in den Monaten Sept. / Okt. und Nov. / Dez. sah, denn erhöhte CK-Aktivitäten werden u.a. durch Entzündungen des Endometriums verursacht (SATTler und FÜRLL 2004).

In früheren Studien wurden keine Unterschiede im Jahresverlauf festgestellt (SHAFFER et al. 1981).

BAUMGARTNER und SKALICKY (1979) sahen auch höhere CK-Aktivitäten bei Kühen in der ersten Trächtigkeit als in der zweiten Trächtigkeit.

5.5.2.11 Anorganisches Phosphat (Pi)

Die Phosphatkonzentrationen befanden sich, wie in Abb. 24 dargestellt, im April, Mai und Juli unterhalb des physiologischen Bereiches von 1,6 – 2,3 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Die

Konzentrationen im April lagen signifikant niedriger als im Januar, Februar, August, Oktober und Dezember. Dasselbe gilt für den Monat Juli. Die Werte im Mai lagen signifikant niedriger als im Januar.

HOOPS (2007) konnte bei seinen Untersuchungen im Verlauf eines Jahres keinen regelmäßigen Trend feststellen. Ebenso verhielten sich die Beobachtungen von POULSEN (1974) und GHERGARIU et al. (1984). ROWLANDS et al. (1979) beschrieben bei Kühen im Herbst die höchsten Konzentrationen an anorganischem Phosphat. DEBEVC und JAHNEL (1976) fanden im Gegensatz hierzu die höchsten Konzentrationen an anorganischem Phosphat im Monat Juli. Keinen signifikanten Unterschied der anorganischen Phosphatkonzentration im Verlauf eines Jahres beobachteten BARAKAT und HASSANEIN (1969), LANE et al. (1968), PAYNE et al. (1973, 1974), POULSEN (1974), ROWLANDS et al. (1974), LEE et al. (1978), SHAFFER et al. (1981), GHERGARIU et al. (1984) und WILDEUS et al. (1992). Da anorganisches Phosphat ebenfalls ein fütterungsabhängiger Parameter ist (KLIMIENE et al. 2005), sind die niedrigen Konzentrationen im Mai und Juli entweder auf einen geringen Gehalt im Futter zurückführbar oder auf eine verminderte Futteraufnahme in den Sommermonaten infolge einer Hitzebelastung. Dies stellten auch CALL et al. (1987) fest, die im Zuge einer phosphatdefizienten Fütterung bei Kühen eine verminderte Serumkonzentration an anorganischem Phosphat fanden.

5.5.2.12 Chlorid (Cl)

Die Chloridkonzentrationen, dargestellt in Abb. 25 lagen von August bis Januar mit Ausnahme des Dezembers unterhalb der physiologischen Grenze von 95 – 110 mmol/l (KRAFT und DÜRR 2005). Ein Anstieg der Konzentration erfolgt ab Februar mit 96,1 und hielt bis zum Juli hin mit 97,2 mmol/l an. Ab August fiel die Konzentration wieder auf 94 mmol/l.

Dies deckt sich mit den Untersuchungen von BARAKAT und HASSANEIN (1969), die bei Holstein-Kühen in Ägypten keinen signifikanten Unterschied der Chloridkonzentration während eines Jahres feststellen konnten. Ebenso zeigten die Ergebnisse von POULSEN (1974) bei Kühen in Dänemark keine signifikanten Unterschiede.

Die in dieser Arbeit ermittelten höheren Cl-Konzentrationen könnten auf eine höhere Futteraufnahme in den Wintermonaten hin deuten.

Zusammenfassung

Jörn Gieseler

Stoffwechseluntersuchungen bei klinisch gesunden Kühen unter besonderer Berücksichtigung der wasserlöslichen und fettlöslichen Antioxidantien.

Medizinische Tierklinik, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig.

Eingereicht im Oktober 2010.

97 Seiten; 25 Abbildungen; 11 Tabellen; 351 Literaturangaben;

Schlüsselwörter: Rind, Stoffwechsel, wasserlösliche Antioxidantien, lipidlösliche Antioxidantien.

Die Gesundheit und Leistung von Milchkühen sind an einen stabilen Stoffwechsel gebunden. Abweichungen in der Nährstoffversorgung, im Intermediärstoffwechsel sowie seitens der Umweltbedingungen wirken sich belastend auf den Stoffwechsel und damit auf die Gesundheit des betroffenen Organismus aus. Mit gezielten Untersuchungen, z.B. Blutuntersuchungen, kann kontrolliert werden, ob der Stoffwechsel physiologisch oder durch Imbalancen belastet oder gar gestört ist.

Ziel der Untersuchung war es, die Aktivität der Glutathionperoxidase sowie die Konzentrationen der wasser- und fettlöslichen Antioxidantien im Blut von klinisch gesunden Kühen zu ermitteln, in Stoffwechseluntersuchungen mit einzubeziehen sowie den Einfluss von Laktation und Jahreszeit auf die o.g. Parameter zu prüfen.

Versuchsanordnung: Insgesamt wurden bei 85 SB/HF-Kühen (7990 kg fettkorrigierte Milch/Jahr) folgende zwei Gruppen analysiert: Gruppe 1: Zur Kontrolle des Laktationsverlaufes wurden 10 Kühe zum Zeitpunkt der 4. - 5. Woche ante partum (ap), 1. Woche ap, 1 - 2 Wochen post partum (pp), 4 Wochen pp und 8 - 12 Wochen pp untersucht. Gruppe 2: Im Verlaufe eines Jahres wurden im Abstand von 6 Wochen jeweils 10 gesunde Kühe, die sich alle in der 2. - 4. Woche post partum (pp) befanden, untersucht. Stall- und Außentemperaturen wurden dabei berücksichtigt. Die Tiere der beiden Gruppen wurden nach der klinischen Untersuchung weiter chemisch auf folgende Parameter getestet: Glutathionperoxidase (GPX), wasserlöslichen Antioxidantien (ACW), fettlösliche Antioxidantien (ACL), β -Hydroxybutyrat (BHB), Cholesterol (Chol), Bilirubin (Bili), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH), Aspartat Amino Transferase (AST), Creatinkinase (CK), Albumin (Alb), Harnstoff (Hast), Calcium (Ca), anorganisches Phosphat (Pi) und Chlorid (Cl). Durch eine Rationsberechnung wurde die Fütterung in die Untersuchung mit einbezogen.

Ergebnisse: Die Ergebnisse der peripartalen Stoffwechseluntersuchungen zeigen einen Anstieg der wasserlöslichen Antioxidantien (ACW) bis zur 4. Woche pp ($p < 0,05$). Ab 8 Wochen pp sinken die Konzentrationen wieder ab. Im Gegensatz dazu zeigt die Glutathionperoxidase (GPX) ihre höchste Aktivität bei den Trockenstehern. Es folgt eine starke Abnahme der Aktivität bis zur 4. Woche pp ($p < 0,05$) und ein Anstieg ab der 8. Woche pp ($p < 0,05$). Die Korrelation zwischen der Konzentration der ACW und der Aktivität der GPX verhält sich signifikant negativ. Die höchsten Konzentrationen der ACL liegen im Zeitraum des Trockenstehens, die niedrigste Konzentration 1. Woche ap - 4. Woche pp ($p < 0,05$). Ab 8 - 12 Wochen pp steigen die Konzentrationen der ACL wieder an. Die Stoffwechselfparameter Harnstoff, Bilirubin, Cholesterol und BHB unterliegen Schwankungen über den gesamten Laktationsverlauf. Die AST-Aktivität erreicht ihren Höchststand 1-2 Wochen pp und liegt nur in dieser Zeit außerhalb der Toleranzgrenze. Die Albumin- und Pi-Konzentrationen sowie die CK-Aktivitäten bleiben im Laktationsverlauf konstant. Die Cl-Konzentration liegt in der 1. - 12. Woche pp unterhalb der physiologischen Grenze.

Die Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchungen im Jahresverlauf zeigen einen kontinuierlichen Anstieg der ACW von Februar an, mit Höchstwerten im April und August ($p < 0,05$). Danach erfolgt ein kontinuierlicher Abfall der Werte bis zum Dezember. Die GPX zeigt eine generelle Verminderung ihrer Aktivität von Februar bis August ($p < 0,05$), um dann im Oktober wieder anzusteigen. Ihre Höchstwerte liegen im Januar und Dezember. Die Aktivität der GPX und die Konzentrationen der ACW korrelieren sowohl im Jahresverlauf als auch im Laktationsverlauf signifikant negativ. Die Konzentrationen der ACL unterliegen im Jahresverlauf Schwankungen. Dennoch korrelieren sie mit den Konzentrationen der GPX signifikant positiv. Die Harnstoff- und BHB-Konzentrationen sowie die Aktivität der CK liegen im gesamten Jahresverlauf innerhalb der physiologischen Grenzen. Die CK-Aktivität erreicht, zusammen mit der Albuminkonzentration, ihre Höchstwerte im Mai. Die Albuminkonzentrationen unterliegen mit dem Bilirubin im Jahresverlauf relativen Schwankungen. Das Bilirubin hat seine niedrigste Konzentration im Dezember und Januar bzw. seine höchsten Konzentrationen im Juli und August. Die Aktivität der AST zeigt einen gleichmäßigen Anstieg in den Sommermonaten. Ihre niedrigsten Aktivitäten liegen im Dezember und Januar. Die Cholesterolkonzentration sowie die Aktivität der AP sinken im Sommer ab. Cholesterol hat seine höchsten Konzentrationen im Dezember und Januar.

Schlussfolgerung: Schwankungen von Stoffwechselfparametern im Jahres- und Laktationsverlauf betreffen vor allem die Antioxidantien. Deshalb können sowohl die in dieser Arbeit untersuchten Antioxidantien, als auch die anderen Stoffwechselfparameter zur Beobachtung und Diagnostik von Stoffwechselbelastungen rund um die Kalbung sowie im Jahresverlauf zur Herdenkontrolle herangezogen werden. Die Referenzbereiche betragen für die ACW 12 bis 142 $\mu\text{mol/l}$ und für ACL 1 bis 45 $\mu\text{mol/l}$.

Summary

Jörn Gieseler

Investigation of the metabolism of clinically healthy cows, with particular focus on water-soluble and lipo-soluble antioxidants.

Department of Large Animal Internal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig.

Submitted in October 2010

97 pages; 25 illustrations; 11 tables; 351 bibliographical references;

Keywords: dairy cows, metabolism, water-soluble antioxidants, lipo-soluble antioxidants

The health and productivity of dairy cows is linked to a stable metabolism. Deviations in nutrient supply, in the intermediary metabolism and changes of environmental conditions have a negative effect on the metabolism, and also on the health of the affected organism. Specific investigations, e.g. blood tests, can be used to monitor if a metabolism is physiological or disturbed by imbalances or metabolic disorders.

The aim of the investigation was to determine the activity of glutathione peroxidase as well as the concentrations of water-soluble and lipo-soluble antioxidants in the blood of clinically healthy cows and to use the results for investigations of metabolism and to check the influence of lactation and seasons on the parameters above.

Experimental design: The following two groups were analysed for a total of 85 SB¹/HF cows (7990 kg fat-corrected milk/year): Group 1: To monitor the lactation period, 10 cows were examined 4 – 5 weeks ante partum (ap), 1 week ap, 1 – 2 weeks post partum (pp), 4 weeks pp and 8—12 weeks pp. Group 2: In intervals of 6 weeks respectively over a course of one year, 10 healthy cows, each of them 2 - 4 weeks post partum, were examined. Temperatures in the stable and outdoor were measured also. After a clinical examination of the animals of both groups, the following parameters of blood chemistry were analysed: glutathione peroxidase (GPX), water-soluble antioxidants (ACW), lipo-soluble antioxidants (ACL), β -Hydroxybutyrate (BHB), cholesterol (Chol), bilirubin (Bili), glutamate dehydrogenase (GLDH), aspartate amino transferase (AST), creatine kinase (CK),

¹ SB is the abbreviation for the German term *Schwarz Bunte* and refers to the black and white breed of Holstein cows.

albumin (Alb), urea (Hast), calcium (Ca), inorganic phosphate (Pi) and chloride (Cl). Forage calculation was used to include the influence of feeding into the investigation.

Results: The results of the investigation of the peripartal metabolism show an increase in water-soluble antioxidants (ACW) up to week 4 pp ($p < 0.05$). The concentrations decrease again 8 weeks pp. In contrast the activity of glutathione peroxidase peak during the dry period. There is a significant decrease of the activity until week 4 pp ($p < 0.05$) and an increase again after week 8 pp ($p < 0.05$). There is a significant negative correlation between the concentrations of ACW and the activity of GPX. The highest ACL concentrations occur during the dry period, with the lowest concentrations between 1 week ap and 4 weeks pp ($p < 0.05$). The ACL concentrations increase again 8 – 12 weeks pp. The metabolic parameters urea, bilirubin, cholesterol and BHB vary over the whole lactation period. AST activity peaks 1 -2 weeks pp and only at this time the activity is out of the reference range. The albumin concentrations of albumin and Pi and CK activity remain constant throughout the lactation period. The Cl-concentration is under the reference range between weeks 1 and 12.

The results of the investigation of metabolism related to the course of the year show a continuous increase of the concentrations of ACW since February, with maximum values in April and August ($p < 0.05$). After that there is a continuous decrease of the values until December. The activity of GPX shows a general decrease from February to August ($p < 0.05$) and increases again in October. The maximum values are in January and December. There is a significant negative correlation between activity of GPX and the concentrations of ACW, both in the course of the year and during the lactation period. The concentrations of ACL vary throughout the course of the year. However, they show a positive correlation with the concentration of GPX. The concentrations of urea and BHB and the activity of CK remain in reference range throughout the course of the year. The activity of CK peaks in May as well as the concentration of albumin. The concentrations of albumin and bilirubin vary throughout the course of the year. The concentration of bilirubin is lowest in December and January, and it peaks in July and August. Activity of AST shows a continuous increase in the summer months. The lowest activities can be detected in December and January. The concentration of cholesterol and the activity of AP decrease in summer. The concentrations of cholesterol peak in December and January.

Conclusions: The most variations in metabolic parameters throughout the course of a year and the lactation period occur in the concentrations of antioxidants. As a result, not only the concentrations of antioxidants examined in this study, but also the other metabolic parameters can be used to observe and diagnose metabolic disturbances related to calving, as well as to monitor the herd throughout the year. The reference ranges for ACW were 12 to 142 $\mu\text{mol/l}$ and 1 to 45 $\mu\text{mol/l}$ for ACL.

8 Literaturverzeichnis

Abd Ellah Mr, Nishimori K, Goryo M, Okada K, Yasuda J. Glutathionperoxidase and glucose-6-phosphate dehydrogenase activities in bovine blood and liver. J Vet Med Sci 2004; 66:1219-21.

Aeberhard K, Bruckmaier RM, Blum JW. Metabolic, enzymatic and endocrine status in high-yielding dairy cows -Part 2. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 2001b; 48: 111-27.

Allen WM, Parr WM, Anderson PH, Berrett S, Bradley R, Patterson DSP. Selenium and the activity of bovine erythrocytes. Vet Rec 1975; 96:360-1.

Allen WM, Sansom BF. Parturient Paresis (Milk Fever) and Hypocalcemia (Cows, Ewes and Goats). In: Howard, JL (Hrsg): Current veterinary therapie in food animal practice. Saunders Company, Philadelphia, London, 1986; 311-17.

Allen WM, Parr WM, Anderson PH, Berrett S, Bradley R, Patterson DSP. Selenium and the activity of bovine erythrocytes. Vet Rec 1996; 16: 360-1.

Alsemgeest SPM. General Introduction. In: Alsemgeest SPM: Blood concentrations of akute-phase proteins in cattle as markers for disease. Universiteit Utrecht, Faculteit Diergeneeskunde, Utrecht, 1994; 5-9.

Amin M, Schäfer M, Fürll M. Einfluss unterschiedlicher Mineralstoffversorgung auf die renale Netto-Säure-Basen-Ausscheidung (NSBA) bei Kühen. Mengen-Spurenelemente, 11. Arbeitstagung Leipzig 1991; 446-53.

Amin M, Fürll M, Eckermann W. Mineralstoffversorgung, Säure-Basen-Haushalt und Fruchtbarkeit bei Kühen in der Herbst- und Winterperiode. In: Anke M, Groppe B, Gürtler H, Grün M, Lombeck I, Schneider HJ, Hrsg. 12. Arbeitstagung Mengen- und Spurenelemente der Universität Jena 1992 Dez 1012; 318-25.

Anderson PH, Matthews JG, Berrett S, Brush PJ, Patterson DSP. Changes in plasma enzyme activities and other blood components in response to acute and chronic liver damage in cattle. Res Vet Sci 1981; 31: 1-4.

Autefage A., Lefebvre HP, Alvanitakis F, Braun JP. Non-invasive quantification of muscle damage during surgery in the dog. *Rev Med Vet* 2000; 15: 661.

Arave CW, Miller RH, Lamb RC. Genetic and environmental effects on serum cholesterol of dairy cattle in various ages. *J Dairy Sci* 1975, 58: 423-27.

Avidar Y, Davidson M, Isreali B, Bogin E. Factors affecting the levels of blood constituents of Israeli dairy cows. *Zentralbl Veterinärmed A* 1981; 28: 373-80.

Barakat MZ, Hassanein RR. Biochemical analysis and seasonal variation of certain cow blood constituents. *Zbl Vet Med A* 1969; 16: 220-8.

Baumgartner W. Ein Beitrag zur Frühdiagnose von Stoffwechselerkrankungen bei Hochleistungsrindern. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1979a; 86: 336-43.

Baumgartner W. Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik beim Rind. II. Mitteilung: Mineralstoffe im Serum und Blutstatus. *Zentralbl Veterinärmed. A* 1979b; 26: 279-89.

Baumgartner W, Skalicky M. Arbeitswerte in der Laboratoriumsdiagnostik beim Rind. I. Mitteilung: Enzyme und Stoffwechselprodukte im Serum bzw. Vollblut. *Zentralbl Veterinärmed. A* 1979; 26: 221-30.

Bayer PM. Isoenzyme, Methodik und klinische Signifikanzen. *Wien. Klin Wochenschr Suppl* 91, 1-21.

Berman A, Folman Y, Kaim M, Mamen M, Herz Z, Wolfenson D, Arieli A, et al. Upper critical temperatures and forced ventilation effects for high-yielding dairy cows in a subtropical climate. *J Dairy Sci* 1985; 68:1488–95.

Blum JW, Kunz P, Leuenberger H, Gautschi K, Keller M. Thyroid hormones, blood plasma metabolites and haematological parameters in relationship to milk yield in dairy cows. *Anim Prod.* 1983; 36: 93-104.

Bor MV, Cevik C, Uslu I, Guneral F, Duzgun E. Selenium levels and glutathione peroxidase activities in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1999; 54: 271-6.

Bostedt H. Untersuchungen über den Calcium-, anorganischen Phosphat- und Magnesiumgehalt im Blutserum von Rindern in Abhängigkeit vom Schweregrad der Geburt. Fortschritte der Veterinärmedizin Heft 20 1974a; 10. Kongressbericht: 172-8.

Bostedt H. Enzymaktivitäten im Blutserum von Rindern in der Zeit um die Geburt. Berl Münch Tierärztl Wschr 1974b; 87: 365-71.

Bostedt H, Schwarz G, Schädlich R. Klinische und blutserumanalytische Erhebungen über den Verlauf des Puerperiums bei Rindern nach Gebärparese. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 1977; 90: 189-92.

Bostedt H, Schramel P. Effect of different supplementations of selenium on the selenium concentration of the blood and placental tissue in cows. Dtsch Tierärztl Wochenschr 1983; 90:398-401.

Bostedt H. Enzymaktivitäten im Blutserum von Rindern in der Zeit um die Geburt. Berl Münch Tierärztl Wschr 1987; 365-371.

Bouwstra RJ, Nielen M, van Werven T. Comparison of the oxidative status of vitamin E-supplemented and non-supplemented cows under field conditions. Departement Gezondheidszorg Landbouwhuisdieren, faculteit Diergeneeskunde, Utrecht, Nederland. Tijdschr Diergeneeskd 2009; 15;134: 656-61.

Buchner A., Baumgartner W, Helm U. Vergleichende Bestimmung der Creatinkinase-Aktivität im Liquor cerebrospinalis und im Blut bei gesunden Rindern Tierärztl Praxis 1996; 24: 353-6.

Bunting LD, Fernandez JM, Fornea RJ, White TW, Froetschel MA, Stone JD et al. Seasonal effects of supplemental fat or undegradable protein on the growth and metabolism of Holstein calves. J Dairy Sci 1996; 79: 1611-20.

Busato A, Faissler D, Küpfer U, Blum J W. Body condition scores in dairy cows: associations with metabolic and endocrine changes in healthy dairy cows. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med. 2002; 49: 455.

Braun U, Forrer R, Furer W, Lutz H. Selenium and Vitamin E in blood sera of cows from farms with increased incidence of disease. *Vet Rec* 199; 128: 543–7.

Call JW, Butcher JE, Shupe JL, Lamb RC, Boman RL, Olson AE. Clinical effects of low dietary phosphorus concentrations in feed given to lactating dairy cows. *Am J Vet Res* 1987; 48:133-6.

Carsolm. A , Pouliquen -Sonaglia I, Lesgards G, Marchis -Mouren G, Puigserver A, Santimone M. A new kinetic model for the mode of action of soluble and membrane-immobilized glutathione peroxidase from bovine erythrocyte-effect of selenium. *Eur J Biochem* 1997; 247: 248-55.

Chen X, Scholl TO, Leskiw MJ, Donaldson MR, Stein TP. Association of glutathione peroxidase activity with insulin resistance and dietary fat intake during normal pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 5963-8.

Citil M. Untersuchungen zur Carnitinkonzentration und zu weiteren biochemischen Parametern im Blutserum bei Milchkühen mit besonderer Berücksichtigung der Dislocatio abomasi und von Puerperalstörungen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Universität Leipzig; 1999.

Claypool DW. Factors affecting calcium, phosphorus, and magnesium status of dairy cattle on the Oregon coast. *J Dairy Sci* 1976; 59: 2005-8.

Conrads A. Einfluss einer Supplementierung mit β -Carotin in Form einer Injektionslösung (Carofertin) auf die Eutergesundheit von Milchkühen und die Kälbergesundheit [Dissertation med. vet.]. Hannover: Tierärztl Hochschule Hannover; 2003.

Contreras PA., Wittwer F, Matamoros R, Mayorga IM , van Schaik G. Effects of grazing pasture with a low selenium content on the concentrations of triiodothyronine and thyroxine in serum, and Gsh -Px activity in erythrocytes in cows in Chile. *N Z Vet J* 2005; 53:77-80.

Coppock CE. Displaced abomasum in dairy cattle: Etiological factors. *J Dairy Sci* 1973; 57: 926-3.

Counotte GH, Hartmans J. Relation between selenium content and glutathione peroxidase activity in blood of cattle. *Vet Q* 1989; 11: 155-60.

Debevc J, Jahnel M. Verlaufsuntersuchungen zum Verhalten der Mineralstoffe Ca, P, K, Na im Blutserum klinisch gesunder Milchkühe unter Berücksichtigung von Alter, Gravidität, Laktation, Jahreszeit [Dissertation med. vet]. Leipzig: Universität Leipzig; 1976.

De Kruif A. Postpartale Endometritis beim Rind. Prakt Tierarzt 1994; 75, 1071-8.

Dandekar SP, Nadkarni GD, Kulkarni VS, Puneekar S. Lipidperoxidation and antioxidant enzymes in male infertility. J Postgrad Med 2002; 48, 186-189; discussion 189-90.

Dirksen G. Die Erweiterung, Verlagerung und Drehung des Labmagens beim Rind. Zentralbl Vet Med 1961; 8: 935-1013.

Dinges G. Untersuchungen zum antioxidativen Status bei verschiedenen Formen der Dislocation abomasi des Rindes im Blut der V. jugularis und der V. epigastrica [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Universität Leipzig; 2004.

Drackley JK. Transition cow management and periparturient metabolic disorders in: Kaske M, Scholz H und Hölterschinken M (Hrsg.) 22. World Buiatrics Congress Recent developments and perspectives in bovine medicine Hanover, 2002; 224-34

Drepper K. Bovine Ketose bei Hochleistungskühen. Fortschr Tierphysiol Tierernährung 1976; 7, 27-41.

Droge W. Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev 2002; 82, 47-95.

De Moffarts B, Kirschvink N, Art T, Apnemail J, Lekeux P. Effect of oral antioxidant supplementation on blood antioxidant status in trained thoroughbred horses. Vet J 2005; 169: 65-74.

Dübeler I. Antioxidativer Status in Euterlymphe und Blut bei gesunden und kranken Kühen. [Dissertation med vet] Leipzig: Universität Leipzig; 2006

Ehrenteich-Förster E und Schneller W. Biosensor zur in vivo Messung von Superoxidradikalen. Biospektrum 4/97; 34-37

Ehret W J, Meltzer DG, Mulders M S, Collet FA. Erythrocyte glutathione peroxidase activity as an indicator of selenium status in an intensively-managed beef herd. J S Afr Vet Assoc 1989; 60 (3): 130-3.

Eicher R, Fuschini E, Wanner M, Rüscher P. Multifaktorieller Einfluss von tiereigenen Faktoren, Jahreszeit und Betrieb auf die Parameter des metabolischen Profils bei Milchkühen: Energie- und Protein-Stoffwechsel. Dtsch Tierärztl Wochenschr 1998; 105: 261-5.

Eichert-Pruiett SD, Morill JL, Blecha F, Higgins JJ, Anderson NV und Reddy PG. Neutrophil and Lymphocyte Response to Supplementation with Vitamin C and E in Young Calves. J Dairy Sci 1992; 75: 1635-42

Eickholt E, Fuhrmann H, Buscher R, Sallmann HP. Einfluß von Coenzym Q10- Supplementen auf das Gleichgewicht von peroxidativem Stoffwechsel und antioxidativem Schutz bei Broilern. In: 14. Tagung der Fachgruppe Physiologie und Biochemie der DVG München 2000.

Eldon J, Thorsteinsson T, Olafsson T. The concentration of blood glucose, urea, calcium and magnesium in milking dairy cows. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 1988; 35: 44-53.

Enjalbert F, Lebreton P, Salat O, Schelcher F. Effects of pre- or postpartum selenium supplementation on selenium status in beef cows and their calves. J Anim Sci 1999; 77: 223-9.

Erskine R J Nutrition and mastitis. Vet Clin North Am Food Anim Pract 1993; 9: 551-61.

Esposito LA, Koskoszka JE, Waymire KG, Cottrell B, Mac Gregor GR und Wallace DC. Mitochondrial oxidative stress in mice lacking the glutathione peroxidase-1 gene. Free Radic Biol Med 2000; 28: 754-66.

Eulenberger K. Physiologische und pathologische Grundlagen für Maßnahmen zur Steuerung des Puerperiums beim Rind.[Dissertation med vet] Leipzig: Universität Leipzig; 1984.

Filar J. Über den Gehalt an β -Hydroxybutyrat, Acetat und Aceton im Blut von gesunden und an Ketose erkrankten Kühen. Wien Tierärztl Mschr 1979; 66, 377-80.

Fidanci UR, Karagul H, Sel T, Borazan H, Pekcan M. Lactoferrin-Konzentrationen im Blut bzw. Milch bei Kühen, die unter subklinischen Mastitis leiden. Ankara University Faculty of Veterinary Medicine, Biochemistry Department, Ankara/Turkey 1998.

Fissel WH, Lou L, Abrishami S, Buffington DA, Humes HD. Bioartificial kidney ameliorates gram-negative bacteria-induced septic shock in uremic animals. J Am Soc Nephrol 2003; 14, 454-61.

Flohe L, Günzler WA und Schock HH. Glutathione peroxidase: a selenoenzyme. Febs Lett 1973; 32, 132-4.

Flohe L. Selen im Peroxidstoffwechsel. Med Klein 92 1997; Suppl III, 5-7.

Forsmark P, Aberg F, Norling B, Nordenbrand K, Dallner G, Ernster L. Inhibition of lipid peroxidation by ubiquinol in submitochondrial particles in the absence of vitamin E. Febs Lett 1991; 8; 285:39-43

Fujii J und Taniguchi N. Down regulation of superoxid dismutase and glutathione peroxidase by reactive oxygen and nitrogen species. Free Radic Res 1999; 31: 301-8.

Fürll M, Garlt CH, Lippmann R. Klinische Labordiagnostik. Leipzig: Hirzel-Verlag; 1981.

Fürll M. Vorkommen, Ätiologie, Pathogenese, Diagnostik und medikamentelle Beeinflussung von Leberschäden beim Rind [Habilschr. med. vet.]. Leipzig: Universität Leipzig; 1989.

Fürll M, Schäfer M. Lipolyse und Hyperbilirubinämie - ein Beitrag zur Pathogenese des Ikterus. Monatsh Veterinärmed 1992; 47: 181-6.

Fürll M. Diagnostik und Therapie chronischer Störungen des Säure-Basen-Haushaltes (SBH) bei Rindern. Praktische Tierarzt Colleg Vet 1993; XXIV: 49-53.

Fürll M, Eckermann W, Amin M. Säure- Basen- und Mineralstoff-Haushalt bei gesunden Kühen im geburtsnahen Zeitraum. Tierärztl Umsch. 1994; 49: 107-15.

Fürll M, Kirbach H. „Neues“ zur Harnreaktion (NSBA) bei Wiederkäuern. In: Deutsche Veterinärmedizinische Gesellschaft, Hrsg 6. Jahrestagung der Fachgruppe Innere Medizin und klinische Labordiagnostik in der DVG; 1997 März 26-29; München. Gießen: Verlag der DVG Service GmbH, 1997; 4.

Fürll M. Fit und gesund in die neue Laktation. Milchrind 1997b;6, 48–51.

Fürll B, Dabbagh MN, Fürll M. Reperfusionsschäden: theoretisch begründet – beim Nutztier beeinflussbar? In: Fürll, M. (Hrsg.): Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind. Leipziger Samstagsakademie, 25. 1998, ISBN; 3-00-002818-8, 149-162.

Fürll M, Bialek N, Kirbach H, Gruys E, Jäkel L, Krüger M. Verhalten Akuter Phasen Proteine (APP) sowie weiterer klinisch-chemischer Parameter im Vorfeld der Dislocatio abomasi (DA) bei Milchkühen. In: Fürll M, Hrsgb. Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind, Leipziger Samstagsakademie, Leipzig: Medizinische Tierklinik der Universität Leipzig; 1998b, 182-99.

Fürll M, Uhlig A, Kirbach H, Schäfer M. Ergebnisse langjähriger Kontrollen des Säure-Basen-Haushaltes und anderer stoffwechselrelevanter Kriterien in Milchviehherden im Raum Leipzig. In: Fürll M, Hrsgb. Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind, Leipziger Samstagsakademie, Leipzig: Medizinische Tierklinik der Universität Leipzig; 1998c, 212-8.

Fürll M, Bialek N, Tooten P, Krüger M: Klinisch-diagnostische Bedeutung der Akuten-Phase-Proteine (APP) Haptoglobin und Serum-Amyloid A bei Mastitiden. In: Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind; Leipziger Samstagsakademie, Medizinische Tierklinik, Leipzig 1998d, 200-8.

Fürll M. Leber. In: Kraft W und Dürr U. (Hrsg.) Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 1999; 5. Aufl. Schattauer, Stuttgart, New York.

Fürll M, Sattler T, Dabbagh MN, Spielmann C, Fürll B. Ätiologie und Prophylaxe von Reperfusionsschäden. Dtsch Tierärztl Wschr 1999; 106: 389-93.

Fürll M, Bialek N, Dabbagh MN, Jäkel L, Kastner A, Kleiser L, Kretzschmar C, Krüger M, Stenschke E, Stertenbrick W. Erst die Endotoxine und dann die Labmagenverlagerung? Zur Pathogenese der Dislocatio abomasi. *Großtierpraxis*. 2000; 1: 6-17.

Fürll M und Krüger M. Acute phase reaction and abomasal displacement (DA) in cows. *Rev Med Vet* 2000; 151: 700.

Fürll M. Veränderter Charakter – unveränderte Bedeutung Ketose bei Kühen 2000. *Großtierpraxis* 2, 28–39.

Fürll M. Damit der Stoffwechsel auch in kritischen Phasen nicht verrückt spielt. In: Fürll M, Hrgb. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen -Behandeln-Vorbeugen, Leipzig: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig; 2002a, 2-12.

Fürll M. Stoffwechselkontrollen und Stoffwechselüberwachung bei Rindern. *Nutztierpraxis* 2004; Heft 9.

Fürll M. Spezielle Untersuchungen beim Wiederkäuer. In: Kraft W und Dürr UM, Hrsg. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 6. Aufl. Stuttgart, New York: Schattauer; 2005b, 444-71.

Furtmayr L. Untersuchungen über Metabolitenkonzentrationen und Enzymaktivitäten im Blutserum von Hochleistungsrindern [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximilians-Universität München; 1975.

Gaála T, Ribiczeyné-Szabó P, Stadlerb K, Jakusb J, Reiczigec J, Pál Kövéra, Mézesd M, Sümeghye L. Free radicals, lipid peroxidation and the antioxidant system in the blood of cows and newborn calves around calving. *Comp. Biochem. Physiol. Part B: Biochem. Molec. Biol.* 143, 4, 2006, 391-6.

Gartner RJW, Ryley JW, Beattie AW. Values and variations of blood constituents in grazing Hereford cattle. *Res vet Sci*. 1966; 7: 424-34.

Geishauer T. Abomasal displacement in the bovine – a review on character, occurrence, aetiology and pathogenesis. *J. Vet. Med*: 1995; A. 42: 229-51.

Ghergariu S, Rowlands GJ, Pop AL, Danielescu N, Moldovan NA. A comparative study of metabolic profiles obtained in dairy herds in Romania. *Br Vet J* 1984; 140: 600-8.

Gibson JP, Field AC, Wiener G. Concentrations of blood constituents in genetically high and low milkproduction lines of British Friesian and Jersey cattle around calving and in early lactation. *Anim Prod.* 1987; 44: 183-99.

Gieseler T. Einfluss von Flunixin-Meglumin und Neoancemin. auf die klinische Rekonvaleszenz, die Labmagenentleerung und den antioxidativen Status bei Kühen mit linksseitiger Labmagenverlagerung [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Univ. Leipzig; 2006.

Glawischnig E, Gerber N, Schlerka G. Die Dauertropfinfusion bei Kälbern mit hgr. Azidose. *Tierärztl. Umschau* 1990; 45, 562-569.

Gollan J, Schmid R. Bilirubin methabolism and hyperbilirubinaemic disorders. In: Wright R, Alberti KGMM (Hrsg.): *Liver and bilary disease pathophysiology diagnosis management*. Verlag Saunders, London 1979; 255–95.

Gondensen F. Untersuchungen zu Heratibilitätsschätzungen von Blutwerten (Glucose, Gesamtbilirubin, Gesamtcholesterin, Got und Phosphor) bei Milchrindern. [Dissertation med. vet.] Hannover: Tierärztliche Hochschule Hannover; 1979.

Grace PA. Ischaemia-reperfusion injury. *Br J Surg* 1994; 81: 637-47

Graf F, Furtmayr L, Frahm K, Kräusslich H, Osterkorn K. Enzymaktivitäten und Metabolitenkonzentrationen im Blutserum von Milchkühen als Messgrößen für die Reaktion auf die Leistungsbelastung. II. Die Wirkung von Einflüssen auf die Enzymwerte und die Wiederholbarkeit der Serumwerte von Laktation zu Laktation. *Z Tierzucht Zuechtungsbiol.* 1978; 95: 232-9.

Granger DN. Role of xanthine oxidase and granulocytes in ischemia reperfusion injury. *Am. J. Physiol* 1988, 24, H 269-75.

Gross M, Yu X, Hannan P, Prouty C, Jacobs DRJr. Lipid standardization of serum fat soluble antioxidant concentrations: the YALT study. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77: 458-66.

- Groth W, Gränzer W. The influence of transport stress on serum GOT, GPT, LDH and CPK activity in calves. *Zentralb Veterinärmed* 1975; 22: 57–75.
- Gruys E, Toussaint MJM, Niewold TA, Koopmans SJ. Acute phase reaction and acute phase proteins. *J Zhejiang Univ Sci*. 2005; 11: 1045-56.
- Grün E, Hottenrott J. Das Verhalten der Aktivität einiger Enzyme im Blutplasma klinisch gesunder Kühe während der Geburt und im Puerperium. *Monatsh Veterinärmed*. 1978; 33: 363-6.
- Gründer HD, Auer S. Selenversorgung in hessischen Rinderbeständen und Möglichkeiten der Prophylaxe. *Tierärztliche Umschau* 1995; 50, 250-5.
- Gül Y, Gründer H-D. Ergebnisse von Leberfunktionsprüfungen bei Labmagenverlagerungen und Ketosen des Rindes. *Dtsch Tierärztl Wschr* 1990; 97, 126–30.
- Ha EJ, Smith AM. Plasma selenium and plasma and erythrocyte glutathione peroxidase activity increase with estrogen during the menstrual cycle. *J Am Coll Nutr*. 2003; 22: 43-51.
- Hadley CW 1,3, Clinton SK 2,3, Schwartz SJ 1,3. Antioxidant Activities of Soybeans, Black Raspberries, and Tomato Products. 1 The Department of Food Science and Technology, 2 The Division of Hematology and Oncology, Department of Internal Medicine, The James Cancer Hospital and Solove Research Institute, and 3 The Ohio State University Nutrition Program 2003.
- Halliwell B. Oxidants and human disease: some new concepts. *Faseb J*. 1987; 1: 358-64.
- Halliwell B. Free radicals, reactive oxygen species and human disease: a critical evaluation with special reference to atherosclerosis. *Brit J of Exp Path* 1989, 70, 737-57.
- Hahn GL. Dynamic responses of cattle to thermal heat loads. *J Anim Sci* 1999; 77:10-20.
- Haraszi J, Huszenicza GY, Molnar L, Horkai B. Veränderungen gewisser metabolischer Blutparameter ante partum und ihre Bedeutung zur Vorhersage der postpartalen Fortpflanzungs-Chancen. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1982; 89: 357-61.

Hatanaka N, Nakaden H, Yamamoto Y, Matsuo S, Fujika T, Matsusue S. Selenium kinetics and changes in glutathion peroxidase activities in patients receiving long-term parenteral nutrition and effects of supplementation with selenite. *Nutrition*. 2000; 22-6.

Hassler A. Spurenelement- und antioxidativer Status bei Kühen mit Dislocatio abomasi und anderen Krankheiten durch die Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Leipzig. Leipzig 2006.

Herdt TH, Stowe HD. Fat-soluble vitamin nutrition for dairy cattle. *Vet Clin North Am Food Anim Pract*; 1991; 7: 391-415.

Herdt TH. Ruminant adaptation to negative energy balance. Influence on the etiology of ketosis and fatty liver. *Vet Clin North Am Food Anim Pract* 2000; 16, 215-30

Hewett C. On the causes and effects of variations in the blood profile of Swedish dairy cattle. *Acta Vet Scand Suppl* 1974:1-152.

Higuchi H, Nagahata H. Effects of vitamins A and E on superoxide production and intracellular signaling of neutrophils in Holstein calves. *Can J Vet Res* 2000; 64: 69-75

Hoedemaker M, Prange D, Zerbe H, Frank J, Daxenberger A, Meyer HHD. Peripartal propylene glycol supplementation and metabolism, animal health, fertility, and production in dairy cows. *J Dairy Sci* 2004; 87: 2136-45.

Hoffman C, Rivinius B, Swanson L. Effect of intramuscular administration of selenium and vitamin E in dairy heifers on erythrocyte glutathion peroxidase activity and blood selenium levels. *J Anim Sci* 1978; 47: 192-96.

Hoffmann B, Schuler G. The bovine placenta; a source and target of steroid hormones: observations during the second half of gestation. *Domest Anim Endocrinol*. 2002; 23: 309-20.

Hörügel U, Füll M. Untersuchungen zur Früherkennung der Gebärparesegefährdung bei Kühen. *Praktische Tierarzt Colleg Vet* 1998; XXVIII: 86-92.

Holtenius K, Agenäs S, Delavaud C, Chilliard Y. Effects of feeding intensity during the dry period. 2. Metabolic and hormonal responses. *J Dairy Sci* 2003; 86: 883-91.

- Holtenius P, Niskanen R. Leberzellverfettung bei Kühen mit Labmagenverlagerung. Dtsch Tierärztl Wschr 1995; 92: 398-400.
- Hoops M. Peripartaler Stoffwechsel und Morbidität bei Hochleistungskühen während eines Jahres [Dissertation med. vet.]. Leipzig: Universität Leipzig, 2007
- Hoschino Y, Ichijo S, Osame S, Takahashi E. Studies on serum Tocopherol, selenium levels and blood glutathione peroxidase activities in calves with white muscle disease. Nippon Juigaku Zasshi.1989; 51: 741-8.
- Ichikawa I, Kiyama S, Yoshioka T. Renal antioxidant enzymes: their regulation and function. Kidney Int 1994; 45, 1-9.
- Isekel S, Isekel H, Guner G, Ozdamar N. Alterations in superoxide dismutase, glutathion peroxidase and catalase activities in experimental cerebral ischemia-reperfusion. Res Exp Med (Berl) 1999; 199: 167-76.
- Jaksch W und Glawischnig E. Klinische Propädeutik der inneren Krankheiten und Hauskrankheiten der Haus- und Heimtiere. Verlag Paul Parey Berlin Hamburg 1990.
- Johnston MG, Kanalec A, Gordon JL. Effects of arachidonic acid and its cyclooxygenase and lipoxygenase products on lymphatic vessel contractility in vitro.Prostaglandins. 1983; 25: 85-98.
- Jorritsma R, Langendijk P, Kruip TAM, Wensing TH, Noordhuizen JPTTM. Associations between energy metabolism, LH pulsatility and first ovulation in early lactating cows. Reprod Domest Anim 2005; 40: 68-72.
- Juchem SO, Santos FAP, Imaizumi H, Apres AV, Barnabe EC. Production and blood parameters of Holstein cows treated prepartum with sodium monensin or propylene glycol. J Dairy Sci 2004; 87: 680-9.
- Jünger C. Untersuchungen zur Kaliumversorgung sowie deren Beziehung zu Gesundheits- und Leistungskriterien bei Milchkühen im Freistaat Sachsen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Universität Leipzig; 2000.

- Kankofer M. Non-enzymatic antioxidant defence mechanisms against reactive oxygen species in bovine-retained placenta: vitamin C and glutathione. *Reprod Domest Anim* 2001; 36: 203-6.
- Kappel LC, Ingraham RH, Morgan EB, Zeringue L, Wilson D, Babcock DK. Relationship between fertility and blood glucose and cholesterol concentrations in Holstein cows. *Am J Vet Res* 1984; 45: 2607-12.
- Karsai F, Gaal T. Änderungen gewisser Kennwerte des Fettstoffwechsels bei Milchkühen im geburtsnahen Zeitraum. *Dtsch Tierärztl Wochenschr* 1987; 94: 264-8.
- Karsai F, Schäfer M. Diagnostische Erfahrungen bei metabolisch bedingten Leberkrankheiten der Milchkühe. *Mh Vet-Med* 1984; 39, 181-5
- Kastner A. Untersuchungen zum Fettstoffwechsel und Endotoxin-Metabolismus bei Milchkühen vor dem Auftreten der Dislocatio abomasi [Dissertation med. vet]. Leipzig: Universität Leipzig; 2002.
- Kellog EW. Superoxid, hydrogen peroxide and singlet oxygen in lipid peroxidation by a xanthine oxidase system. *J Biol Chem* 1975, 250, 8812-17.
- Kitchenham BA und Rowlands GJ. Differences in the concentrations of certain blood constituents among cows in a dairy herd. *Journal of Agricultural Science (Cambridge)*. 1976; 86: 171-9.
- Kim S, Yang HW, Kang HG, Lee HH, Lee HC, Ko DS, Gosden RG. Quantitative assessment of ischemic tissue damage in ovarian cortical tissue with or without antioxidant (ascorbic acid) treatment. *Fertil Steril* 2004; 82: 679-85.
- Kleczkowski M, Klucinski W, Sikora J, Zdanowicz M. Role of antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle-trace elements and enzymatic mechanisms (Part3). *Pol J Vet Sci* 2004; 7:233-40.
- Kleiser L, Fürll M. Screening zur Früherkennung einer Disposition für die Dislocatio abomasi bei Kühen. In: Fürll M. (Hrsg.): Stoffwechselbelastung, -diagnostik und -stabilisierung beim Rind. Leipziger Samstagsakademie, Medizinische Tierklinik, Leipzig 1998; 95–105.

- Klimiene I, Spakauskas V, Matusevicius A. Correlation of different biochemical parameters in blood sera of healthy and sick cows. Vet Res Commun 2005; 29:95-102.
- Knauer R, Sharma S, Rampal S. Effect of subchronic selenium toxicosis on lipid peroxidation, glutathion redox cycle and antioxidant enzymes in calves. Vet Hum Toxicol 2003; 45: 190-2.
- Koj A. Definition and classification of acute-phase proteins. In: Gordon A.H und Koj A: The acute-phase response to injury and infection. Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam, 1985; 139-44.
- Kolb E. Neuere biochemische Erkenntnisse zum Mechanismus der Entstehung und der Verwertung der Ketonkörper. Mh Vet-Med 1981; 36:625-9.
- Kolb E. Lehrbuch der Physiologie der Haustiere: Teil I. 5. Auflage. Jena: Gustav Fischer Verlag; 1989.
- Kolb E. Die Bedeutung des Vitamins A für das Immunsystem (Übersichtsreferat). Berl Münch Tierärztl Wochenschr 1995; 108, 385-90.
- Kolb E, Seehawer J. Effects of stress on cortisol secretion and vitamin metabolism in cattle. Prakt Tierarzt 2000; 81:1037-46.
- Köhler P, Farries E, Anke M, Schmidt D, Sallmann HP. Einfluss einer zusätzlichen Selen-Versorgung auf Leistungs- und Stoffwechselfparameter weidender Milchkühe. Züchtungskunde 1994; 66: 66-72
- Konnermann H. Herdensterilität des Rindes. Schaper Hannover 1968.
- Kraft W, Dürr U. Klinische Labordiagnostik in der Tiermedizin, 6. Aufl Schattauer, Stuttgart, New York 2005.
- Kümper H. Die rechtsseitige Labmagenverlagerung des Rindes. Teil 1: Entstehungsweise, klinischer Verlauf und Prognose. Tierärztl Praxis 1995; 23: 351-9.

Kristensen D, Hedegaard RV, Nielsen JH, Skibsted LH. Oxidative stability of buttermilk as influenced by fatty acid composition of cows' milk manipulated by diet. J Dairy Res 2004; 71: 46-50.

Lachmann G. Chronische metabolische Azidose des Rindes. In: Rossow N und Horvath Z (Hrsg.): Innere Krankheiten der Haustiere. Gustav Fischer Verlag Jena 1988; 506–10.

Lane AG, Campbell JR, Krause GF. Blood mineral composition in ruminants. J Anim Sci 1968; 27:766-70.

Lass A, Sohal RS. Electron transport-linked ubiquinone-dependent recycling of alpha-tocopherol inhibites autooxidation of mitochondrial membranes. Arch Biochem Biophys. 1998; 15; 352: 229-36.

Lee AJ, Twardock AR, Bubar RH, Hall JE, Davis CL. Blood metabolic profiles: Their use and relation to nutritional status of dairy cows. J Dairy Sci 1987; 61: 1652-70.

Lotthammer KH. Gesundheits- und Fruchtbarkeitsstörungen beim Milchrind. Tierärztl Prax 1981; 9: 541-51.

Lotthammer KH, Benten K, El Nahas H. Klinisch-chemische Blutuntersuchungen zur Frühdiagnose und Grundlage der Prophylaxe primär nicht infektiöser Erkrankungen des Rindes im Puerperium. Praktische Tierarzt 1971; 13: 563-7.

Lotthammer KH. Häufige Fütterungsfehler als Ursache der Herdensterilität. Prakt Tierarzt 1974; Coll Vet 55, 38-43.

Lotthammer KH. Fruchtbarkeit und Gesundheit der Rinder. Stuttgart, Ulmer, 1984; 136.

Liochev SI, Fridovich I. Copper, zinc superoxide dismutase as a univalent NO(-) oxidoreductase and as a Dichlorofluorescein peroxidase. J Biol Chem 2001; 276: 32253-7.

Malbe M., Klaassen E, Kaartinen L., Attila M., Atroshi F. Effects of oral selenium supplementation on mastitis markers and pathogens in Estonian cows. Vet Ther 2003 Summer; 4: 145-54.

Manston R, Kitchenham BA, Baldry AF. The influence of system of husbandry upon the blood composition of bulls and steers reared for beef production. *Br Vet J* 1977; 133: 37-45.

Maulik N, Watanabe M, Engelmann D, Engelmann RM, Kagan VE, Kisin E, Tyurin V, Cordis G A, Das DK. Myocardial adaptation to ischemia by oxidative stress induced by endotoxin. *Am J Physiol* 1995; 269 (4): Pt 1, C907-C916.

Mao GD, Thomas PD, Lopaschuk GD, Poznasky MJ. Superoxide dismutase (SOD) – catalase conjugates. *Biol Chem* 1993; 268: 416-420

Maxwell SRJ. Prospects for the use of antioxidant therapies. *Drugs*. 1995; 49: 345-61

McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312, 159-63.

McCord JM. Oxygen-derived radicals: a link between reperfusion injury and inflammation. *Fed Proc* 1987; 46: 2402-6.

McCracken BA, Krysl LJ, Park KK, Holcombe DW, Judkins MB. Steers grazing endophyte-free tall fescue: seasonal changes in nutrient quality, forage intake, digesta kinetics, ruminal fermentation, and serum hormones and metabolites. *J Anim Sci* 1993; 71: 1588-95.

McEvoy JD und Pollock JM. A preliminary study of peripheral lymphocyte functions in cows with chronic endometritis. *Vet Rec* 1994; 134: 237-8.

McNeil CJ, Smith KA, Bellavite P, Bannister JV. Application of the electrochemistry of cytochrome c to the measurement of superoxid radical production. *Free Rad Res Com* 1989; 7.2, 89-96.

Medizinische Tierklinik Leipzig Hämatologische und klinisch-chemische Parameter (min-max) von Pferd, Rind, Schaf, Ziege und Schwein 1996.

Mehnert E. Die Anwendung der Infrarotspektroskopie von Leberbiopaten in der Diagnostik von Leberschäden des Rindes. *Arch Exper Vet Med* 1987; 41, 584–9.

- Melendez P, Donovan GA, Risco CA, Goff JP. Plasma mineral and energy metabolite concentrations in dairy cows fed an anionic prepartum diet that did or did not have retained fetal membranes after parturition. *Am J Vet Res* 2004; 65: 1071-6.
- Meikle A, Kulcsar M, Chilliard Y, Febel H, Delavaud C, Cavestany D et al. Effects of parity and body condition at parturition on endocrine and reproductive parameters of the cow. *Reproduction*. 2004; 127: 727-37.
- Michaelis L. *Currents in Biochemical Research*. Ed D E Green. Wiley Interscience. New York 1945.
- Miettinen PVA, Rainio VA, Kukkonen SA, Setälä JJ. Finnish dairy cows: Energy balance and seasonal variation in fertility. *J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med* 1991; 38: 427-32.
- Miettinen PVA. Einfluss der Fütterung auf Energiebilanz und Fruchtbarkeit bei Milchkühen. *Tierärztl Prax* 1992; 20, 149-52.
- Miller JK, Brzenzinska-Slebozinska E, Madsen FC. Oxidativ stress, antioxidants and animal function. *J Dairy Sci* 1993; 76: 2812-23
- Mills GC. Hemoglobin catabolism. I. Glutathionperoxidase, an erythrocyte enzyme witch protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem* 1957; 229, 189.
- Mondola P, Bilfulco M, Seru R, Annella T, Ciriolo MR, Santillo M. Presence of CuZn superoxide dismutase in human serum lipoproteins. *Febs Lett* 2000; 467: 57-60.
- Moore RM, Muir WW, Granger DN. Mechanisms of gastrointestinal ischemia-reperfusion injury and potential therapeutic intervention: A review and its implication in the horse. *J Vet Intern Med* 1995; 9: 115-132
- Moore RM. Clinical relevance of intestinal reperfusion injury in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1997; 211: 1362-66.

Mordente A, Martonara GE, Miggiano GA, Petitti T, Giardina B, Littarru GP, Santini SA. Free radical production by activated haem proteins: protective effect of coenzyme Q. *Mol Aspects Med* 1994; 15 Suppl: 109-15.

Müller-Peddinghaus R. Pathophysiologie und Pharmakologie reaktiver Sauerstoffspezies bei der Entzündung. *Arzneim Forsch* 37 1987: 589-600

Mülling M. Zur Acetonämie des Rindes. [Habilschr. med. vet.] Berlin, Freie Universität Berlin; 1970.

Nagel E, Meyer zu Wilsendorf A, Bartels M, Apchlmayr R. Antioxidative vitamins in prevention of ischemia/reperfusion injury. *Int J Vitam Nutr Res* 1997; 67: 298-306.

Naylor JM, Kronfeld DS, Johnson K. Fasting hyperbilirubinaemia and its relationship of free fatty acids and triglycerides in the horse. *Proc Soc Exper Biol Med* 1980; 165, 86-90.

Naegeli H, Althaus FR. Toxikologie II - Manuskript für die Studierenden der Veterinärmedizin. Veterinärmedizinische Fakultät der Universität Zürich. Institut für Pharmakologie und Toxikologie 2004.

Nauruschat N, Fürll M. Zur Diagnostischen Bedeutung von CK-Isoenzymen bei Kühen. In: Fürll M, Hrgb. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen – Behandeln - Vorbeugen, Leipzig: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig 2002; 48-9.

Neild DM, Brouwers JF, Colenbrander B, Aguero A und Gadella BM. Lipid peroxide formation in relation to membrane stability of fresh and frozen thawed stallion spermatozoa. *Mol Reprod Dev* 2005; 72, 230-8

Nockels CF, Odde KG, Craig AM. Vitamin E supplementation and stress affect tissue α -Tocopherol content of beef heifers. *J Anim Sci* 1996; 74: 672-7

Ohlenschläger G. Was sind freie Radikale? *GIT Labor-Medizin* 1995; 18, 337-49

Okatani Y, Wakatsuki A, Kaneda C. Melatonin increase activities of glutathione peroxidase and superoxide dismutase in fetal rat brain. *J Apneal Res* 2000; 28: 89-96.

- Padilla-Zakour O. Measuring antioxidant capacity of foods in terms of ascorbic acid. Equivalency Food Science & Technology NYS Agric Exp Station IFT, Chicago, 16, 2003
- Paglia DE, Valentine WN. Studies on the quantitative and qualitative characterisation of erythrocyte glutathion peroxidase. *J Lab Clin Med* 1967; 70: 158-69
- Park YS, Suzuki K, Taniguchi N, Gutteridge JMC. Glutathion peroxidase-like activity of coeruleoplasmin as an important lung antioxidant. *Febs Lett* 1999; 458: 133-36.
- Payne MJ, Rowlands GJ, Manston R, Dew SM. A statistical Appraisal of the results of metabolic profile tests on 75 dairy herds. *Brit Vet J* 1973; 129:370-81.
- Payne JM, Rowlands GJ, Manston R, Dew SM, Parker WH. A statistical Appraisal of the results of the metabolic profile tests on 191 herds in the B.V.A. /A.D.A.S. joint exercise in animal health and productivity. *Br Vet J* 1974; 130: 34-44.
- Peterson RG, Waldern DE. Repeatabilities of serum constituents in Holstein-Friesians affected by feeding, age, lactation, and pregnancy. *J Dairy Sci* 1981; 64: 822-31.
- Pompella A. Biochemistry and histochemistry of oxidant stress and lipid peroxidation. *Int. J. Vit Nutr Res* 1997; 67: 289-297
- Poulsen JSD. Variations in the metabolic acid-base balance and some other clinical chemical parameters in dairy herds during the year. *Nord Vet Med* 1974; 26: 1-12.
- Popov IV Iker H, Lewin G. Photochemiluminescent detection of antiradical activity. V. Application in combination with the hydrogen peroxide-initiated chemiluminescence of blood plasma proteins to evaluate antioxidant homeostasis in humans. *Redox Report* 2001; 6:43-8.
- Porzig S. Untersuchungen zum antioxidativen Status von Kühen und deren neugeborenen Kälbern. [Dissertation med. vet]. München: Ludwig-Maximillan-Univ München; 2004.
- Ram Ji und Hiebert Lm. Vitamin E protects porcine but not bovine cultured aortic endothelial cells from oxygen-derived free radical injury due to hydrogen peroxide. *Cell Biol Toxicol* 2004; 20: 55-67.

Ramanathan M, Jaiswal AK, Bhattacharya SK. Superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase activities in the brain of streptozotocin induced diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 1999; 37: 182-3.

Rehage J, Mertens M, Stockhofe -Zurwieden N, Kaske M, Scholz H. Post surgical convalescence of dairy cows with left abomasal displacement in relation to fatty liver. *Schweiz Arch Tierheilkd* 1996; 138: 361-8.

Reid IM, Roberts CJ. Fatty liver in dairy cows. *Suppl to Vet Res, In Practise* 4 1982; 164–8.

Reid IM, Robert CJ, Baird GD. The effects of underfeeding during pregnancy and lactation on structure and chemistry of bovine liver and muscle. *J agric Sci Camb* 1980; 94, 239–45.

Reid IM, Rowlands GJ, Dew AM, Collins RA, Roberts J, Manston R. The relationship between post-parturient fatty liver and blood composition in dairy cows. *J Agric Sci* 1983; 101, 473-80.

Reilly PM, Schiller HJ, Bulkley GB. Pharmacologic Approach to tissue injury mediated by free radicals and other oxygen metabolites. *Am J Surg*, 1991, 161, 488-503.

Rice DA, Blanchflower WJ. Evaluation of a new test kit for measuring whole blood glutathion peroxidase using cattle blood. *Vet Res* 1996; 118: 479-80.

Roberts CJ, Reid IM. Fat Cow Syndrome and Subclinical Fatty Liver. In: Howard JC (Hrsg.): *Current Veterinary in Food Animal Practise*, 1986; 324–6.

Ropstad E, Froeslie A, Landsverk K. Selenium levels and glutathione peroxidase activity in blood, plasma and reproductive organs in dairy cows. *Acta Vet Scand* 1988; 29: 413-35.

Rosenberger. *Die klinische Untersuchung des Rindes*. Verlag Paul Parey, Berlin, Hamburg 1977.

Ross JG, Halliday WG. Surveys of bovine blood chemistry in Scotland. I. Serum magnesium. *Br Vet J* 1976; 131: 309-16.

Rossow N. *Untersuchungen zur klinischen Diagnostik von Lebererkrankungen des Rindes*. [Habilschr. med. vet.] Leipzig: Universität Leipzig; 1965.

Rossow N, Beier D, Bethe W, Dudzus M, Gerisch V, Chi LM, Kirchner K et al. Ergebnisse von Stoffwechseluntersuchungen in Anlagen der industriemäßigen Milchproduktion. Mh Vet-Med 1976; 31: 486-91.

Rossow N, Staufenbiel B, Staufenbiel R, Gürtler H, Dargel D, Neuer R. Zur Bewertung erhöhter Ketonkörperkonzentrationen bei der Milchkuh. Mh Vet Med 1991; 46, 11–17

Rotruck JT, Pope AL, Ganther HE, Swanson AB, Hafeman DG, Hoekstra WG. Selenium: biochemical roles a component of glutathion peroxidase. Science 1973; 179: 588-90.

Rowntree JE, Hill JM, Hawkins DR, Link JE, Rincker MJ, Bednar GW, Kreft RA Jr. Effect of Se of Selenoprotein activity and thyroid hormone metabolism in beef and dairy cows and calves. J Anim Sci 2004; 82: 2995-3005.

Röcher D. Analyse der Lebererkrankungen beim Rind anhand ausgewählter klinischer, histologischer und klinisch-chemischer Parameter im Einzugsgebiet eines Sanitätsschlachtbetriebes. [Dissertation med. vet.] Leipzig: Universität Leipzig; 1985.

Roussel JD, Koonce KL, Pinero MA. Relationship of blood serum protein and protein fractions to milk constituents and temperature-season. J Dairy Sci 1972; 55: 1093-6.

Roussel JD, Aranas TJ, Seybt SH. Metabolic profile testing in Holstein cattle in Louisiana: Reference values. Am J Vet Res 1981; 43: 1658-0.

Rowlands GJ, Little W, Manston R, Dew SM. The effect of season on the composition of the blood of lactating and non-lactating cows as revealed from repeated metabolic profile tests on 24 dairy herds. Journal of Agricultural Science (Cambridge). 1974; 83: 27-35.

Rowlands GJ, Manston R, Pocock RM, Dew SM. Relationships between stage of lactation and pregnancy and blood composition in a herd of dairy cows and the influences of seasonal changes in management on these relationships. J Dairy Res 1975; 42: 349-62.

Rowlands GJ, Little W, Kitchenham BA. Relationships between blood composition and fertility in dairy cows – a field study. J Dairy Res 1977; 44: 1-7.

Rowlands GJ, Little W, Stark AJ, Manston R. The blood composition of cows in commercial dairy herds and its relationships with season and lactation. Br Vet J 1979; 135: 64-74.

Rummer K. Nierenfunktionsuntersuchungen bei Kühen mit besonderer Berücksichtigung von Harnenzymen sowie der fraktionierten Elimination (FE) von Elektrolyten [Dissertation med. vet]. Leipzig: Universität Leipzig; 1998.

Sattler N, Fecteau G, Girard C und Couture Y. Description of 14 cases of bovine hypokalaemia syndrome. Vet Rec 1998; 143: 503-7

Sattler T, Füll M. Neuere Aspekte zur diagnostischen Bedeutung der Creatinkinase (CK) und der Aspartat Amino Transferase (AST) bei Kühen mit Labmagenverlagerung. Proc. DVG-FG-Tagung Innere Medizin und Labordiagnostik, München 2000; 6-8, 21

Sattler T. Untersuchung zum antioxidativen Status von Kühen mit Labmagenverlagerung. [Dissertation med. vet.] Leipzig: Universität Leipzig; 2001.

Sattler T, Füll M. Antioxidativer Status bei einer Kuh mit extremer Dislocatio abomasi ad dextrum – ein Fallbericht. Tierärztl Umschau 2003; 58:14-9.

Sattler T, Füll M. Creatinekinase and aspartate aminotransferase in cows as indicators for endometritis. J Vet Med A Physiol Pathol Clin Med 2004; 51: 132-7.

Sachs M. Fütterungsprophylaxe von Stoffwechselstörungen bei Hochleistungskühen. Prakt Tierarzt, Colleg Vet 1987; XVIII, 68–70.

Shaffer L, Roussel JD, Koonce KL. Effects of age, temperature-season, and breed on blood characteristics of dairy cattle. J Dairy Sci 1981; 64: 62-70.

Schenck M, Kolb E. Grundriß der physiologischen Chemie. 8. überarbeitete Aufl - Jena: Gustav Fischer Verl 1990.

Schlerka G, Filar J. Der Einfluss experimentell ausgelöster Ketose auf das klinische Bild, den Säure- Basen- und Elektrolythaushalt, den Ketokörpergehalt sowie auf zellige Bestandteile im Blut bei Kühen. Wien Tierärztl Mschr 1981; 68, 436–41.

Szczubial M, Kankofer M, Wawron W, Krasucki J. The dynamics of changes in erythrocyte glutathione peroxidase activity and serum selenium content during the periparturient period in cows. *Pol J Vet Sci* 2004;21-6.

Schmidl M. Laboruntersuchungen für die Diagnose und Verlaufskontrolle in der Veterinärmedizin. Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim. 1981.

Scholz H. Selen-/Vitamin-E – Mangel – Realität auch in unseren Rinderpraxen? *Prakt Tierarzt coll vet* 1988; XIX, 22-7

Scholz H. Stoffwechselkontrolle in der Milchkuhherde an Hand von Blut- und Milchparametern. *Prakt Tierarzt* 72, *Colleg Vet* 1990; XXI, 32–5.

Scholz H. Se-Mangel-Probleme beim Rind. 13. Vechtaer Veterinärsymposium, Zusammenfassung in: *bela-pharm-Report* 22 1995.

Scholz RW, Cook S, Todhunter DA. Distribution of selenium-dependent and nonselenium-dependent glutathione peroxidase activity in tissues of young cattle. *Am J Vet Res* 1981; 42: 1724-29.

Scholz H, Stöber M. Enzootische Myodystrophie des präruminanten Kalbes. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (Hrsg.): *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Blackwell Verlag GmbH, Berlin – Wien 2002, 1000-4.

Scholz H, Stöber M. Paralytische Myoglobininurie des Rindes. In: Dirksen G, Gründer HD, Stöber M (Hrsg.): *Innere Medizin und Chirurgie des Rindes*. Blackwell Verlag GmbH, Berlin – Wien, 2002; 1004-7.

Schreiber R. Probleme der Mineralstoffversorgung und des Mineralstoffhaushaltes von landwirtschaftlichen Nutztieren. *Tierärztl Umschau* 1990; 35: 856–862.

Schwarzmaier A. Untersuchungen über Beziehungen zwischen Blutparametern, Milchinhaltsstoffen sowie der Gesundheit und Fruchtbarkeit von Milchrindern. [Dissertation med. vet.] Berlin: Freie Universität Berlin; 1984.

Setz M. Die Bedeutung der Lipoproteine [Dissertation med. vet]. Leipzig: Universität Leipzig; 2000.

Sejrsen K, Sorensen AN. Nutritional physiology and feeding of the cow around parturition. In: Karg H und Schallenger E (ed.): Factors influencing fertility in the post partum cow. ECSC, Brüssel – Luxemburg, 1982; 325–57.

Siddons RC, Mills CF. Glutathionperoxidase activity and erythrocyte stability in calves differing in selenium and vitamin E status. Br J Nutr 1981; 46: 345-55.

Sies H, Stahl W. Vitamins E and C, β – carotene, and other carotenoids as antioxidants. Am J Clin Nutr 1995; 62 suppl, 1315-21.

Sommer H. Zur Überwachung der Gesundheit des Rindes mit Hilfe klinisch-chemischer Untersuchungsmethoden. Arch Exp Veterinärmed 1969a; 24: 735-76.

Sommer H. Zur Überwachung der Gesundheit des Rindes mit Hilfe klinisch chemischer Untersuchungsmethoden. Arch exper Vet Med 1970; 24: 735-76.

Sommer H. Die Kontrolle der Gesundheit und Nährstoffversorgung bei Milchkühen. Veterinärmed Nachr 1985; 1:13–35.

Srikandakumar A, Johnson EH. Effect of heat stress on milk production, rectal temperature, respiratory rate and blood chemistry in Holstein, Jersey and Australian Milking Zebu cows. Trop Anim Health Prod. 2004; 36:685-92.

Strassner W. Laborwerte und ihre klinische Bedeutung. Volk und Gesundheit, Berlin. 1980;

Staufenbiel R, Lügner D, Lügner E, Rossow N. Zur Beurteilung des Leberfettgehaltes bei der Milchkuh. Mh Vet – Med 1985; 45, 532–7.

Staufenbiel R, Langhans J, Bauer J, Dargel, Rossow N, Leuthold G. Untersuchungen zur Beurteilung der postpartalen Energiebilanz der Milchkuh. Monatsh Veterinärmed 1989; 44: 594-8.

Stämpfli G, Stirnimann J, Küpfer U. Einfluss des Laktationsstadiums und der Trächtigkeit auf hämatologische und klinisch-chemische Werte bei der Milchkuh. Schweiz Arch Tierheilkd. 1981; 123: 189-205.

Stefanon B, Sgorlon S, Gabai G. Usefulness of nutraceuticals in controlling oxidative stress in dairy cows around parturition. Veterinary Research Communications, 29 (Suppl. 2) 2005; 387–390

Stenschke E, Fürll M, Stertenbrink W, Jäkel L, Krüger M. Stoffwechselstatus während der Trockensteherperiode bei Kühen mit Dislocatio abomasi post partum. In: Fürll M, Hrgb. Stoffwechselstörungen bei Wiederkäuern: Erkennen -Behandeln-Vorbeugen, Leipzig: Medizinische Tierklinik, Universität Leipzig 2002; 103-4.

Tabatabaie T, Floyd RA. Susceptility of glutathione peroxidase and glutathion reductase to oxidative damage and the protective effect of spin trapping agents. Arch Biochem Biophys 1994; 314: 112-9.

Tainturier D, Braun JP, Rico AG, Thouvenot JP. Variations in blood composition in dairy cows during pregnancy and after calving. Res Vet Sci 1984; 37: 129-31.

Takeshita S, Inoue N, Uayama T, Kawashima S, Yokoyama M. Shear stress enhances glutathion peroxidase expression in endothelia cells. Biochem Biophys Res Commun 2000; 273: 66-71.

Tarng DC, Huang TP, Wei YH. Erythropoietin and iron: the role of ascorbic acid. Nephrol Dial Transplant. 2001; 16: 35-9.

Teufel EM. Verlaufsuntersuchung zu Serum-Amyloid A, L-Carnitin sowie ausgewählten Stoffwechselfparametern bei hochleistenden Milchkühen im peripartalen Zeitraum.[Dissertation med.vet.] Leipzig: Universität Leipzig; 1999.

Thompson RH, McMurray CH, Blanchflower WJ. The levels of selenium and glutathion peroxidase activity in blood of sheep, cows and Pigs. Res Vet Sci 1976; 20: 229-231.

Thiemann E. Statistische Auswertungen von Stoffwechselprofilen aus Milchvieherden unter Berücksichtigung anamnestischer Angaben sowie verschiedener Einflussfaktoren. [Dissertation med. vet.] Hannover. Tierärztliche Hochschule Hannover; 1993.

- Tsan MF. Superoxide dismutase and pulmonary oxygen toxicity. *Proc Soc Exp Biol Med* 1993; 203: 286-90.
- Tschudi P. Labordiagnostik bei Lebererkrankungen. *Prakt Tierarzt* 1983; 65, Colleg. Vet. XIV, 115–8.
- Tyler PJ, Cummins KA. Effect of Dietary Ascorbyl-2-Phosphate on Immune Function after Transport to a Feeding Facility. *J Dairy Sci* 2003 86: 622-9.
- Uhlig A, Schäfer M, Johannsen U. Untersuchungen zur Leberfunktion der Milchkühe im peripartalen Zeitraum. *Arch exper Vet Med* 1988; 42, 108-18.
- Vaidovich P, Gaal T, Szilagyi A. Changes of lipid peroxidation parameters in dogs with alloxan diabetes. *Acta Physiol Hung* 1993; 81: 317-26.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2007; 39, 44-84.
- Venardos K, Ashton K, Headrick J, Perkins A. Effects of dietary selenium on postischemic expression of antioxidant mRNA. *Mol Cell Biochem* 2005; 270:131-8.
- Vörös K, Karsai F. Blut- und Pansensaftveränderungen vor dem Auftreten der linksseitigen Labmagenverlagerung bei Milchkühen. *Tierärztl Umschau* 1987; 42, 489-96.
- Waage S. Milk fever in the cow – Course of disease in relation to the serum activity of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, creatine kinase and gamma-glutamyltransferase. *Nord Vet Med* 1984; 36: 282-95
- Walsh DM, Kennedy DG, Goodall EA, Kennedy S. Antioxidant enzyme activity in the muscles of calves depleted of vitamin E or selenium or both. *Br J Nutr.* 1993; 70: 621-30.
- Weber GF, Bruch HP. Die Pharmakologie der Superoxid-Dismutase. *Pharmazie.* 1992; 47, 159-167.

- Wemheuer W. Auswertung von Blutparametern aus Fruchtbarkeitsgestörten Milchviehbeständen. Tierärztl Prax 1987; 15: 353-60.
- Wendt K, Bostedt H, Mielke H, Fuchs H-W. Euter und Gesäugekrankheiten. Gustav Fischer Verlag, Jena – Stuttgart. 1994;
- Weiss WP. Requirements of fat-soluble vitamins for dairy cows: a review J Dairy Sci 1998; 81: 2493-501.
- West HJ. Liver function in dairy cows in late pregnancy and early lactation. Res Vet Sci 1989; 46: 231-7.
- West JW. Effects of heat-stress on production in dairy cattle. J Dairy Sci 2003; 86:2131-44.
- Wheeler CA, Salzman JA, Elsayed NM, Omaye ST, Korte Jr DW. Automated Assays for Superoxide Dismutase, Catalase, Glutathione Peroxidase, and Glutathione Reductase Activity. Analytical Biochemistry 1989 184, 193-9.
- Whitaker DA, Kelly JM, Smith EJ. Subclinical ketosis and serum beta-hydroxybutyrate levels in dairy cattle. Br Vet J 1983; 139: 462-3.
- Wildeus S, McDowell LR, Fugle JR. Season and location effects on serum and liver mineral concentrations of Senepol cattle on St. Croix, Virgin Islands. Trop Anim Hlth Prod. 1992; 24:223-30.
- Wilken H. Endotoxin-Status und Antioxidative Kapazität sowie ausgewählte Stoffwechselfparameter bei gesunden Milch- und Mutterkühen [Dissertation med. vet]. Leipzig: Universität Leipzig; 2004.
- Wingler K und Brigelius-Flohe R. Gastrointestinal glutathione peroxidase. Biofactor 1999; 10: 245-9.
- Winnefeld K, Sperschneider H, Thiele R, Peikler G, Klinger G. Antioxidantienstatus, Analytik und klinische Bedeutung. Git Labor-Medizin, 1995; 18, 355-7

- Winnefeld K. Antioxidantien und Radikale: Analytik und klinische Bedeutung. J Lab Med 1996; 20: 199-204.
- Winnefeld K. Selen, Antioxidantienstatus und Radikale / reaktive Sauerstoffspezies in der Medizin. Med Klin 92 1997, Suppl. III, 8-10
- Wittek T, Wittek K, Fürll M. Auswirkungen einer einmaligen Gabe von Dexamethason-21-isonicotinat auf die Phagozytoseleistung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten bei Kühen im Frühpuerperium. Berl Münch Tierärztl Wochenschr 2005; 118: 140-9.
- Wittmeier D. Retrospektive Untersuchung der Erythrozyten-GPX-Aktivität von Rinderpatienten der Klinik für Wiederkäuer. Aus der Klinik für Wiederkäuer der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München 2008
- Wolf C. Selenversorgung von Kühen – Mangel oder Überschuss? 2. Mitteilung: Die Entwicklung der Selen-Glutathionperoxidase-Aktivität von Milch- und Mutterkühen in Mecklenburg-Vorpommern von 1993-1996. Prakt. Tierarzt 1998; 79: 755-9.
- Wolf C, Bladt A, Altmann B. Selenversorgung von Kühen- Mangel oder Überschuss? 3.Mitteilung: Selen- Überschuss in der Milchkuhfütterung. Prakt Tierarzt. 1998b; 79:1048–53.
- Wolford ST, Schorer RA, Gohs FX. Effects of age on serum chemistry profile, electrophoresis and thyroid hormones in beagle dogs two weeks to one year of age. Vet Clin Pathol 1988; 17, 35-42
- Woodford FP, Whitehead TP. Is measuring serum antioxidant capacity clinically useful? Ann. Clin. Biochem. 1998; 35: 48-56
- Wyss M, Kaddurah –Daouk R. Creatine and Creatine metabolism. Physiol Rev 2000; 80: 1107-87
- Xiong Y, Ye S, Liang Y, Song P, Zhou S. The anti-inflammatory effects of superoxide dismutase. Hua His I Ko Ta Hsueh Hsueh Pao 1997; 28: 58-61, Medline abstract.
- Younes H, Alphones JC, Deteix R. Role of dietary fibers in the nutritional management of chronic renal failure. Nephrologie; 2004; 25: 283–5.

Zahn N. Stoffwechseluntersuchung bei klinisch gesunden Kühen unter besonderer Berücksichtigung der Superoxid-Dismutase. [Dissertation med vet] Leipzig: Universität Leipzig; 2005.

Zimmermann S, Neumann A, Krüger M, Fürll M, Elze K. Die Eignung einer klinischen Puerperalkontrolle sowie von Stoffwechselfparametern, unter besonderer Berücksichtigung des C-reaktiven Proteins, als Kriterium für das Konzeptionsgeschehen im folgenden Reproduktionszyklus des Rindes. Züchtungskunde 1989; 70, 261-81.

Danksagung

Im Laufe meiner Promotion habe ich von vielen Seiten Unterstützung erfahren, ohne die die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre. Ich möchte nun an dieser Stelle denen herzlich danken, die mir in dieser Zeit zur Seite standen.

Herrn Professor Dr. M. Fürll möchte ich meinen Dank aussprechen, dass er mir als Leiter der Abteilung Kleintiere der Medizinischen Tierklinik das Anfertigen dieser Arbeit ermöglicht hat.

Vielen Dank für statistische Hilfen und Darstellungsvorschläge an Herrn A. Richter.

Ein Dankeschön an Frau Muuß und Frau Golchert für alles was der Tag so brachte.

Vielen Dank auch an Frau Kirbach, Frau Dr. A. Meister, Frau Heun, Frau Heger, Frau Näther und Frau Ruhland für die immer freundliche und zuverlässige Unterstützung im Labor.

Vielen Dank an meine Kollegen und Freunde an der Klinik, von denen ich lernen konnte, die mir Verbesserungen vorschlugen, aber auch für ihre konstruktive Kritik. Ihr habt mir viel ermöglicht und mir immer aufbauend zur Seite gestanden.

Bei der Agrargenossenschaft Seifertshain möchte ich mich für die Ermöglichung der Probengewinnung bedanken.

Frau Goerigk sei mein Dank ausgesprochen für die hilfreiche Unterstützung bei der Korrektur des englischsprachigen Teils dieser Arbeit.

Zum Schluss möchte ich noch einmal denen danken, ohne die meine lange Ausbildung in Schule und Studium, das Meistern aller Prüfungen, Sorgen und Nöten niemals möglich gewesen wäre – meiner Familie...